PARIS

FACULTE DE MEDECINE LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS

PARIS

23

ANNEE 1973

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Christiane, Andrée REICHEN

Interne des Hôpitaux de Paris
née le 25 Août 1942 à Luxeuil-les-Bains (Haute-Saône)

Présentée et soutenue publiquement le Mars 1973

Intérêt de l'amniocentese répétée à intervalles réguliers au cours de la grossesse des femmes diabétiques comme test de maturation du poumon foetal

Président : Monsieur Henri LESTRADET, Professeur.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552722_0023

FACULTE DE MEDECINE LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS

ANNEE 1973

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Christiane, Andrée REICHEN

Interne des Hôpitaux de Paris
née le 25 Août 1942 à Luxeuil-les-Bains (Haute-Saône)

Présentée et soutenue publiquement le Mars 1973

Intérêt de l'amniocentese répétée à intervalles réguliers au cours de la grossesse des femmes diabétiques comme test de maturation du poumon foetal

Président : Monsieur Henri LESTRADET, Professeur.

A mes parents.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur Henri LESTRADET,

qui nous a confié ce travail, et nous a fait l'honneur de présider cette thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Pierre GRENET,

dont la gentillesse et la compréhension nous ont fait aimer la pédiatrie.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Daniel ALAGILLE.

Nous le remercions de l'enseignement brillant qu'il nous a permis de recevoir, et nous tenterons de mettre en pratique les méthodes de raisonnement qu'il a essayé avec patience de nous inculquer. Qu'il trouve ici le témoignage de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur agrégé François de PAILLERETS,

qui nous a guidée et encouragée dans
la poursuite de cette étude.
Qu'il trouve ici le témoignage de
notra gratitude.

A Monsieur le Docteur Michel CHARTIER,

qui nous a permis de réaliser ce travail.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Claude FOURNIL,

qui, par son aide technique, nous a permis de mener à bien cette étude.

A Monsieur Denis MAUGERY,

A Monsieur Jean-Claude JARDILLIER

A Monsieur Jean AGNERAY.

INTRODUCTION

L'étude dynamique du liquide amniotique est un mode de surveillance essentiel dont on ne peut actuellement plus se passer dans les grossesses dites "à haut risque". Or le diabète constitue un très haut risque pour la femme enceinte et pour le foetus. Un des problèmes les plus difficiles qui se posent aux équipes obstétrico-pédiatriques, devant une grossesse survenant chez une femme porteuse d'un diabète insulino-dépendant, est de choisir la date optima où cette grossesse devra éventuellement être interrompue : assez tôt pour éviter les conséquences de la souffrance foetale, assez tard pour ne pas y ajouter les risques d'une prématurité exagérée.

L'indication de la césarienne avant terme, que l'on est bien souvent obligé de poser chez les femmes atteintes par les formes de diabète les plus graves, c'est-à-dire appartenant aux classes C, D, E et F de la classification de White (30), pose chaque fois un véritable "cas de conscience" à l'obstétricien : le risque majeur est d'extraire un prématuré qui va peut-être développer, dans les heures suivant sa naissance, une détresse respiratoire. Cette maladie respiratoire peut, suivant sa gravité, mettre la vie de l'enfant en danger, ou lui laisser des séquelles pulmonaires plus ou moins durables. C'est pourquoi les travaux de Gluck (17, 18, 19, 20) établissant une relation entre le taux des lécithines du liquide amniotique et le degré de maturation du poumon foetal, ont connu un retentissement considérable, au sein des équipes ayant la charge de la surveillance de grossesses "à haut risque".

Le recrutement privilégié de la maternité de l'hôpital Notre-Dame-du-Bon-Secours, nous a permis de surveiller un nombre relativement important de grossesses chez des femmes diabétiques.

... / ...

Notre équipe a essayé depuis un an de savoir si les travaux de Gluck permettaient d'apporter dans la détermination ante natale du degré de maturation du poumon foetal, un critère plus fiable et plus objectif que ceux utilisés jusqu'alors.

RAPPEL DE LA PHYSIOLOGIE DES SURFACTANTS PULMONAIRES

(1, 3, 4, 7, 8, 10, 12, 13, 15, 17, 20, 22, 28).

Le système surfactant se situe dans le film dépourvu de cellule qui recouvre l'épithélium alvéolaire des poumons de mammifères. Il se compose de protides, de glucides et de lipides, notamment de phospholipides. Bien que plusieurs de ces constituants puissent être considérés comme des "surfactants", au sens strict du terme, c'est-à-dire comme des facteurs tensio-actifs qui abaissent la tension superficielle du milieu où ils se trouvent, en réorientant les molécules à l'interface au contact de l'air, seuls certains phospholipides du système surfactant ont la propriété de pouvoir pratiquement ramener la tension superficielle à la valeur zéro. Une tension nulle *in vitro* s'obtient lorsque la couche superficielle des extraits pulmonaires formant l'interface est comprimée jusqu'au point de densité maximale des surfactants phospholipidiques. Lorsque cette force de compression se relache et que la couche superficielle peut reprendre son expansion, la tension superficielle augmente rapidement, suivant un tracé distinct de celui qui caractérise la compression (figure 1). Ces propriétés de surface sont liées aux extraits de tissu pulmonaire normal et sont attribuées aux phospholipides dont la dipalmitoyl-lécithine éthanolamine, et peut-être à d'autres encore.

Les recherches de Colacicco et Scarpelli (12) sur les propriétés superficielles de la dipalmitoyl-lécithine dans du soluté de chlorure de sodium 0,15 mol non tamponné, ont montré qu'une tension superficielle nulle est produite et maintenue par une compression relativement légère de la surface. Elles font penser que la tension superficielle alvéolaire est égale à zéro dyn/mm ou presque, pendant tout le cycle respiratoire.

Ce phénomène permet de plus d'expliquer pourquoi, à chaque expiration, les alvéoles pulmonaires qui sont de taille différente et communiquent entre elles, ne se vident pas les unes dans les autres ; et pourquoi, à chaque inspiration, elles se

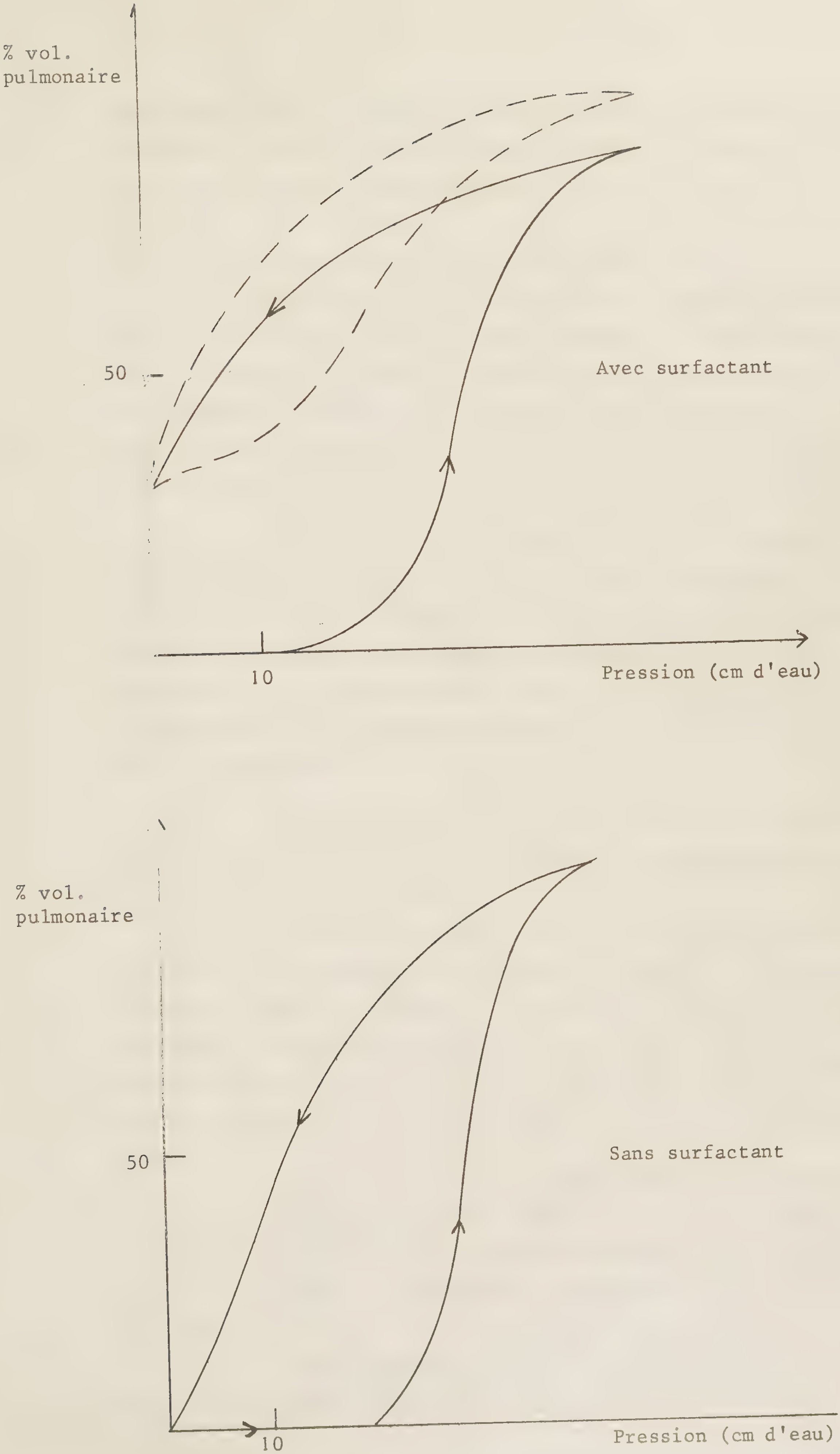

% vol.
pulmonaire
50
Avec surfactant
10
Pression (cm d'eau)
% vol.
pulmonaire
50
Sans surfactant
10
Pression (cm d'eau)

Figure n° 1

remplissent toutes (figure 2). La loi de Laplace, qui donne la valeur de la pression à l'intérieur d'une bulle en fonction du rayon et de la tension superficielle de la bulle suivant la formule :

$$P = \frac{2\ T}{r}$$

semble pouvoir s'appliquer aux alvéoles pulmonaires.

Pour une tension superficielle T constante, la pression varie en raison inverse du rayon de la sphère : si nous faisons communiquer des bulles de rayons différents (comme communiquent les alvéoles pulmonaires), la petite bulle va se vider dans la grande. Au niveau du poumon, ce fait se traduirait par la présence de zones d'atélectasies, à côté de zones d'emphysème, et l'équilibre respiratoire serait rompu.

La tension superficielle alvéolaire (T), grâce à la présence de surfactants à l'interface entre l'air et la paroi alvéolaire est égale à zéro ou presque, pendant tout le cycle respiratoire, et d'après la formule $P = \frac{2\ T}{r}$, la pression (P) est très basse et les petites alvéoles ne peuvent se vider dans les grandes. Ainsi, toutes les alvéoles pulmonaires, quelle que soit leur taille, se remplissent d'air lors de l'inspiration et se vident partiellement dans l'arbre bronchique, lors de l'expiration.

Les fonctions "anti-oedème" de Pattle (27) et "anti-atélectasie" de Clements (10), demeurent pratiquement constantes dans le poumon durant toute la vie.

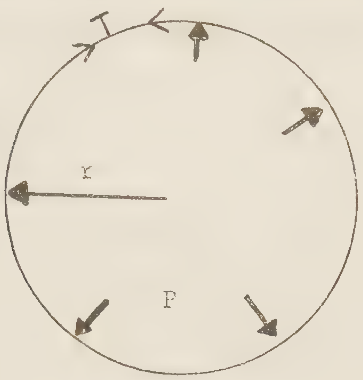
On peut s'attendre à ce que la rupture du système surfactant entraîne l'accumulation du liquide dans les alvéoles et favorise un collapsus alvéolaire spontané. Ce phénomène est obtenu chez certains prématurés dont le poumon immature n'a pas encore acquis tous les systèmes enzymatiques permettant la fabrication et le renouvellement des produits surfactants normalement présents et stables dans le poumon adulte.

Chez le nouveau-né, il peut exister un problème supplémentaire : l'expansion du poumon exige, d'une part lors des premiers pouvements respiratoires, la résorption rapide du liquide qu'il contient durant la vie foetale, d'autre part, la formation du revêtement alvéolaire.

Chez l'agneau nouveau-né (2, 22), lorsque les surfactants habituels du liquide pulmonaire foetal sont inhibés expérimentalement

LOI DE LAPLACE

(réglant la pression à l'intérieur d'une sphère)



$$P = \frac{2T}{r}$$

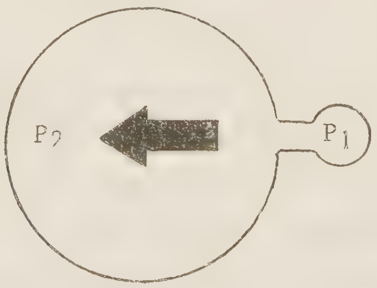
P : pression interne

T : tension superficielle

r : rayon de la sphère

1° <u>Sans surfactant</u> : si r $\searrow$ P $\nearrow$ car T constante

$P_1 > P_2$



2° <u>Avec surfactant</u> : si r $\searrow$ P $\searrow$ car R et T varient dans le même sens.

Figure n° 2

par des surfactants d'autre provenance, le liquide n'est pas rapidement résorbé à la naissance, le revêtement ne se forme pas, les alvéoles tendent à se collaber : ces symptômes sont analogues à ceux du syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né.

CHIMIE ET FONCTION

Le maintien dans les alvéoles d'une tension superficielle proche de zéro nécessite un apport continu de phospholipides (28). On a démontré que la période de la lécithine pulmonaire saturée, et notamment de la dipalmitoyl-lécithine, est inférieure à 14 heures, et que celle du parenchyme pulmonaire est probablement encore plus brève que celle de la lécithine du revêtement alvéolaire.

Plusieurs faits expérimentaux sont en faveur de l'hypothèse selon laquelle la synthèse de la lécithine à l'intérieur du parenchyme précède son apparition dans le revêtement (14, 16, 22).

Il existe des preuves morphologiques et histochimiques montrant que les inclusions particulières des cellules épithéliales de type 2 de la paroi alvéolaire, contiennent des surfactants phospholipidiques, et que ces derniers sont secrétés dans la couche de revêtement.

Si, expérimentalement, on tend à créer une déplétion de surfactant pulmonaire (2, 24), on remarque une réduction ou une disparition concomitante des inclusions.

Les études isotopiques (24, 28), montrent que les principaux surfactants phospholipidiques sont synthétisés dans le tissu pulmonaire *in vitro* et *in vivo* : l'élément radioactif est présent dans le liquide pulmonaire du foetus. Cette observation est d'une grande importance pratique : en effet, si les surfactants phospholipidiques se trouvent dans le liquide pulmonaire, en tenant compte du fait que les propriétés superficielles de ce liquide sont semblables à celles des extraits de poumon de l'adulte normal, on peut admettre qu'ils sont incorporés au revêtement alvéolaire nouvellement formé, dès la naissance. Comme le liquide pulmonaire communique avec le liquide amniotique, il est logique de penser que ce dernier puisse fournir des indications sur le degré de maturité, voire sur la fonction du poumon foetal *in vivo*.

Gluck (17, 18, 19, 20) a essayé de réaliser un test de maturation du poumon foetal en prélevant du liquide amniotique par

amniocentèse, pour en extraire les lipides qu'il a séparés ensuite par chromatographie en couche mince. Il a obtenu ainsi des concentrations relatives des lécithines et des sphingomyélines.

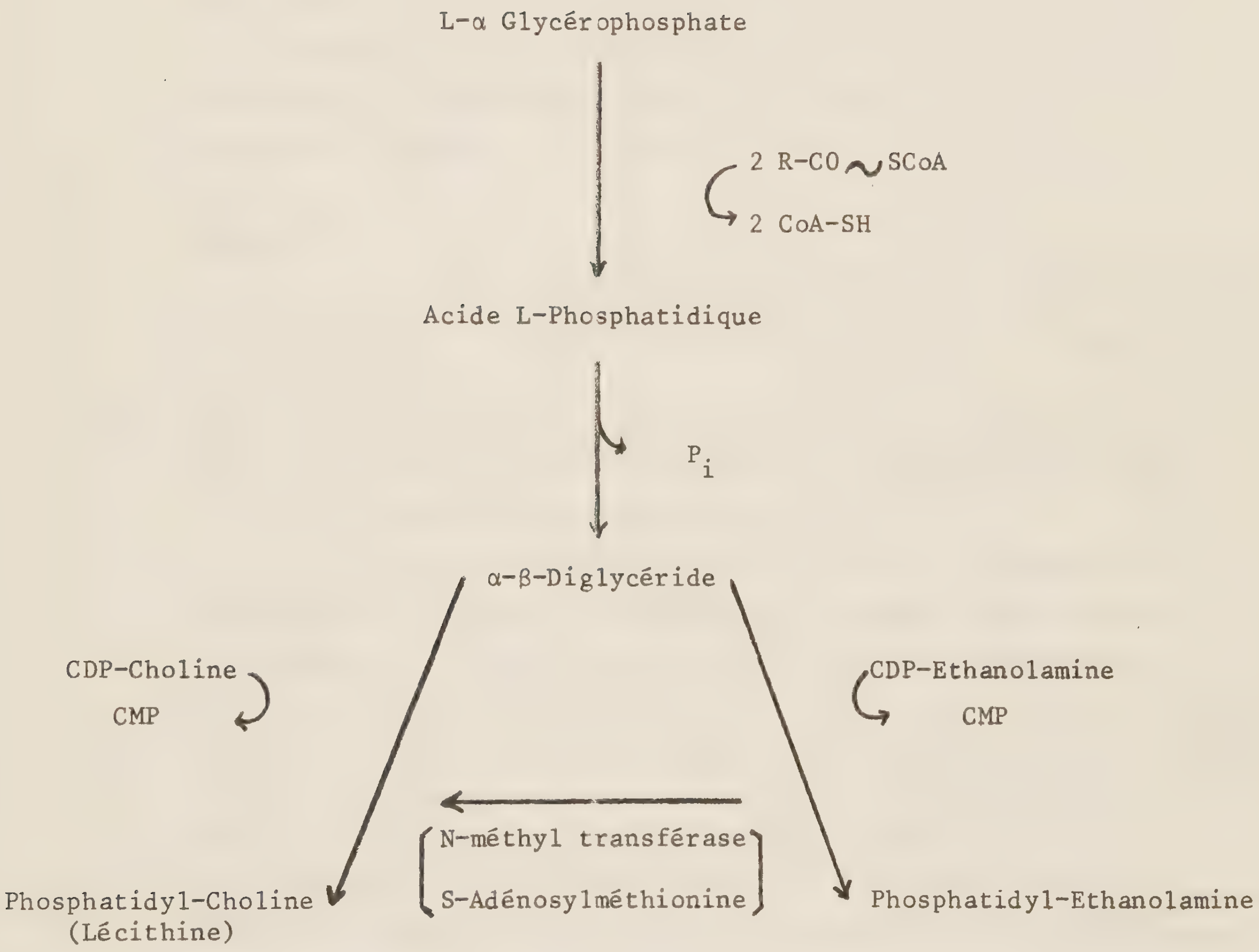
Avant d'exposer les méthodes de Gluck et celles d'autres auteurs, puis celle que nous avons mise au point, nous rappellerons la synthèse des lécithines par les cellules alvéolaires de type II (pneumocytes granulaires) (16).

1° Après 22 à 24 semaines de vie foetale (les termes sont calculés selon la définition internationale, c'est-à-dire à partir du premier jour des dernières règles), les lécithines sont synthétisées par une voie métabolique peu active: à partir d'un diglycéride qui se condense avec la cytosine diphosphate éthanolamine, des méthylations ultérieures faisant intervenir la M-méthyl transférase et la S-adénosyl méthionine, comme donneur de méthyl. (figure 3).

Après la 35ème semaine, cette séquence est remplacée par une deuxième voie, environ dix fois plus active que la précédente, et qui fait appel également à la condensation d'un diglycéride, mais cette fois avec la cytosine diphosphate-choline. Cette voie de synthèse est celle de l'adulte, et elle apparaît chez le foetus en même temps que d'autres systèmes enzymatiques intervenant ensuite *in vivo*, comme par exemple, le début de la synthèse de l'hémoglobine A qui va remplacer l'hémoglobine F. Cette deuxième voie de synthèse des lécithines est donc bien un signe de maturation.

Les phospholipides secrétés dans le poumon passent dans le liquide amniotique, une augmentation de la secrétion alvéolaire se traduisant par une augmentation de la concentration amniotique. Il semble que ce soit la synthèse d'un taux important de lécithines qui détermine le moment où l'alvéole pulmonaire acquiert, en puissance, sa capacité fonctionnelle.

Sachant que les lécithines retrouvées dans le liquide amniotique provenaient, au moins pour leur grande part, des alvéoles pulmonaires, Gluck a essayé de saisir dans le liquide amniotique



<u>Figure n° 3</u> <u>Voies de biosynthèse des phospholipides au cours de la maturation du poumon foetal.</u>
(Cas des lécithines)

le moment de la mise en route de cette deuxième voie métabolique, espérant pouvoir en déduire le moment où se produit la maturation du poumon foetal. L'étude de plus de trois cents liquides amniotiques lui a permis en effet de montrer que si les sphingomyélines se retrouvent tout au long de la grossesse à un taux relativement constant, le taux des lécithines après une évolution sensiblement parallèle, décrit par contre un pic net, constant, aux alentours de 35 semaines (figure 4). Gluck pense que le risque d'une maladie des membranes hyalines peut être prévu, selon que ce pic est ou non apparu au moment où l'enfant naît (18).

METHODES

1° Nous exposerons tout d'abord la méthode publiée par Gluck en 1971 (18), qu'il a précisée ensuite dans de nombreuses communications (17, 19, 20).

Mesure du rapport lécithines/sphingomyélines (L/S) dans le liquide amniotique. (La mesure d'un rapport évitant le problème posé par un volume anormal de liquide amniotique).

Le liquide amniotique est recueilli par amniocentèse. Le prélèvement est étudié immédiatement ou congelé. Dès l'arrivée au laboratoire, il est décongelé, centrifugé, et le surnageant est recueilli. Les phospholipides sont extraits par un mélange chloroforme et méthanol. Après évaporation à sec, l'acétone à froid précipite les phospholipides ayant des propriétés "tensio-actives de surface". Ils sont alors redissous dans le chloroforme et ensuite séparés par chromatographie en couche mince. Enfin, les phospholipides sont révélés par carbonisation, par l'acide sulfurique, et les taches sont mesurées par densimétrie.

Gluck exprime ses résultats en rapport de concentration de lécithines ou sphingomyélines. Cet examen est relativement simple et peut être effectué en une heure à une heure et demie.

Son étalonnage est le suivant :

- un rapport L/S inférieur à 1 est très inquiétant. Un enfant né à ce moment, ne devrait pas survivre;
- un rapport entre 1 et 1,5 annonce une détresse respiratoire sévère, avec environ 50 chances sur 100 de survie ;
- avec un rapport supérieur à 2, la maturation pulmonaire peut être affirmée, et l'enfant sera indemne de toute détresse respiratoire.

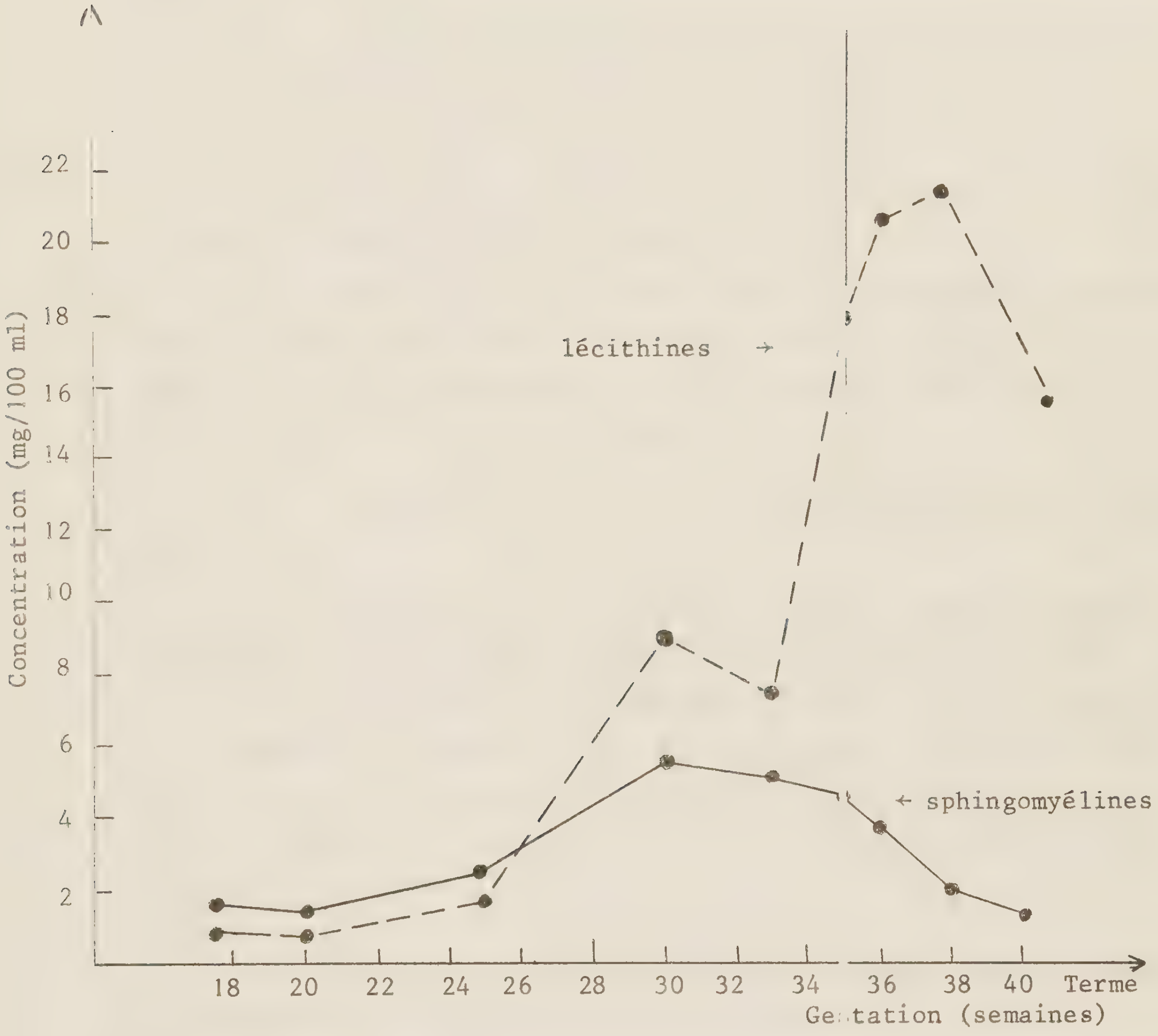


Figure n° 4 - CONCENTRATIONS MOYENNES DES SPHINGOMYELINES ET DES LECITHINES DANS LE LIQUIDE AMNIOTIQUE AU COURS DE LA GESTATION

LA MONTEE BRUSQUE DES LECITHINES A 35 SEMAINES TRADUIT LA MATURATION PULMONAIRE.

2° Plusieurs équipes, après la publication de Gluck, ont expérimenté sa méthode ou employé une méthode différente pour évaluer avec une plus ou moins grande approximation, le rapport L/S dans le liquide amniotique.

Certains ont trouvé préférable de mesurer la quantité de lécithines en valeur absolue, dans 100 ml de liquide amniotique. La valeur trouvée est, d'après ces auteurs (5, 11, 21, 25, 26), plus fiable car elle élimine, au cours de la grossesse, les variations du taux des phospholipides, qui retentissent, en dehors de toute variation du taux des lécithines, sur le rapport L/S.

Mais, si l'on ne tient compte que du taux des lécithines dans le liquide amniotique, on introduit une autre variable, le volume total de liquide amniotique, qui intervient dans le résultat de lécithines pour 100 ml de liquide.

Voici le résumé de quelques expériences nous ayant paru intéressantes.

A - Relation entre la concentration des lécithines dans le liquide amniotique et les détresses respiratoires du nouveau-né (25, 26).

Le recueil du liquide amniotique est fait par amniocentèse ou au moment de l'utérotomie dans les césariennes (les échantillons prélevés ainsi différemment ne sont pas différenciés par les auteurs dans les résultats). Les échantillons qui ne sont pas examinés immédiatement sont congelés.

Méthode

Tous les échantillons sont centrifugés pendant 10 mn et le surnageant est recueilli pour être analysé.

Les phospholipides sont précipités par l'acétone à froid, puis les lécithines et sphingomyélines du liquide amniotique sont séparées par chromatographie en couche mince sur gel de silice.

Les taches de lécithines et sphingomyélines sont ensuite grattées de la plaque, recueillies et analysées quantitativement, en pesant le phosphore qu'elles contiennent, par la méthode de Morrisson.

Résultats

Ils sont rapportés en mg pour 100 de phosphore dans les lécithines et les sphingomyélines. Ces valeurs peuvent être converties

en lécithines et en sphingomyélines respectivement, en multipliant les résultats obtenus par 25. La détermination de la concentration en lécithines dans le liquide amniotique a été effectuée à différents stades de la gestation, sur 139 échantillons. Quatre-vingt-dix neuf examens ont été faits sur des échantillons prélevés juste avant la délivrance. Les lécithines augmentent brusquement près du terme.

Parmi ces 99 examens, 89 correspondaient à des enfants qui ne développèrent pas de détresse respiratoire, 10 à des enfants qui firent une maladie respiratoire à la naissance.

Le taux moyen du phosphore dans les lécithines du liquide amniotique du premier groupe (89 enfants) était au moment de la délivrance à 0,226 mg % ; celui du second groupe (10 enfants) à 0,019 mg %.

Les 3 échantillons correspondant à des enfants qui développèrent une maladie des membranes hyalines à la naissance, étaient, de tous les échantillons recueillis, ceux dont le taux de phosphore dans les lécithines était le plus faible. Les auteurs considèrent que dans leur laboratoire, une concentration en phosphore dans les lécithines égale ou supérieure à 0,100 mg % correspond chez le foetus à un poumon dont la maturation est faite. Ce taux représente le double du taux le plus élevé retrouvé dans un échantillon de liquide amniotique d'une parturiante, dont le nouveau-né a développé une détresse respiratoire. La détermination de la concentration en lécithines dans le liquide amniotique est, pour ces auteurs, préférable au calcul du rapport L/S, ce rapport pouvant, nous l'avons expliqué plus haut, varier sous l'influence d'une seule augmentation ou diminution des sphingomyélines.

B - Evaluation du risque de détresse respiratoire par un test rapide de recherche du surfactant dans le liquide amniotique. (11).

Un examen simple, rapide et peu coûteux, est proposé pour déterminer la présence du surfactant dans le liquide amniotique. Ce test est basé sur la propriété qu'a le surfactant pulmonaire, de former une émulsion stable en présence d'éthanol. L'analyse de 138 échantillons de liquide amniotique montre qu'un titre appréciable de surfactant apparaît au bout de 33 semaines environ, mais que le moment de cette apparition peut varier de 25 semaines au terme de la gestation.

Les résultats ont été classés en trois catégories : négatif, intermédiaire et positif. Les enfants de 12 patientes qui avaient des résultats négatifs, firent des détresses respiratoires

sévères ou transitoires. Les enfants de 68 patientes qui avaient des résultats positifs furent indemnes de toute maladie respiratoire.

Dans 13 cas où les résultats étaient intermédiaires, 8 enfants eurent des détresses respiratoires, plus ou moins graves.

Cet examen nous semble avoir une grande valeur pronostique, en ce qui concerne la détresse respiratoire du nouveau-né, s'il est pratiqué sur un liquide amniotique non contaminé (par du sang, du méconium, des secrétions vaginales, etc...).

Technique

Ponction amniotique trans-abdominale. En général, l'examen est fait immédiatement. Dans le cas contraire, le liquide amniotique est refroidi à + 5°C si l'examen est fait dans l'heure qui suit le recueil. S'il ne peut être analysé rapidement, le liquide est refroidi à - 20°C. Juste avant de l'analyser, le tube contenant le liquide amniotique est retourné plusieurs fois pour obtenir une suspension uniforme, sans formation d'émulsion. Une quantité de liquide amniotique de 1,0 - 0,75 - 0,5 - 0,25 - et 0,20 ml est pipetée dans des tubes (14 x 100 mm) auxquels on donne respectivement les numéros 1, 2, 3, 4, 5. Un volume de 0,25 - 0,50 - 0,75 - 0,80 ml de sérum salé à 0,9 % est pipeté respectivement dans les tubes n° 2, 3, 4 et 5.

Un millilitre d'éthanol à 95 % (obtenu à partir d'une solution d'éthanol pur par adjonction de 10 ml d'eau distillée à 190 ml de solution absolue d'éthanol) est ajouté à chaque tube. La préparation d'éthanol à 95 % doit être gardée hermétiquement fermée, excepté durant le pipetage.

Les tubes de verre ainsi remplis, parfaitement propres, sans aucune particule étrangère, sont fermés par des bouchons en caoutchouc également parfaitement propres. Puis ils sont secoués vigoureusement pendant 15 secondes et placés verticalement dans un porte-tubes. Au bout de 15 mn, l'interface entre l'air et le liquide est examiné dans chaque tube. On recherche la présence de petites bulles stables, en éclairant la surface par le haut avec une lumière très vive, le tube étant placé devant un fond lisse et noir.

Un tube est considéré comme ayant un résultat positif si l'on distingue un anneau complet de bulles dans le ménisque à la surface du liquide.

On peut admettre que le surfactant est présent dans un liquide amniotique si le tube représentant la dilution de 1/2 (tube n° 3) donne un résultat positif.

On peut admettre que le surfactant est absent dans un liquide amniotique si le tube contenant l'échantillon non dilué (tube n° 1) donne un résultat négatif. On parle de résultat "intermédiaire" si le tube n° 2 est positif.

Résultats

Les auteurs appellent :

- détresse respiratoire idiopathique la maladie qui comporte une image radiologique typique de maladie des membranes hyalines, des signes de rétraction, une hypoxie et une cyanose nets pendant plus de 24 heures ;

- détresse respiratoire transitoire la maladie respiratoire qui dure moins de 24 heures et nécessite la mise sous oxygène du nouveau-né, avec une concentration inférieure ou égale à 40 %.

Douze enfants nés de mères dont le liquide amniotique prélevé 24 heures avant la naissance donnait un résultat négatif au test à l'éthanol, firent des détresses respiratoires. Dix de ces 12 enfants développèrent des détresses respiratoires sévères.

Soixante-huit enfants nés de mères chez lesquelles les résultats de la ponction amniotique étaient positifs, furent indemnes de toute maladie respiratoire.

Les auteurs ont essayé de contrôler leurs résultats en faisant examiner 13 de leurs échantillons par la méthode de dosage donnant le rapport L/S, mise au point par Gluck.

Sur 13 liquides, 8 résultats étaient positifs ou négatifs dans les deux méthodes; un liquide avait un résultat intermédiaire dans les deux méthodes ; un liquide avait un rapport L/S dans la zone intermédiaire alors que le test à l'éthanol était positif. L'enfant ne développa pas de détresse respiratoire.

Trois liquides donnèrent un rapport L/S intermédiaire et un test à l'éthanol négatif. Les trois enfants développèrent une détresse respiratoire.

Les auteurs pensent que leur technique donne des résultats comparables à celle de Gluck, car, théoriquement, les deux techniques mettent en évidence la présence ou l'absence dans le liquide amniotique de lécithines riches en acides gras saturés.

C - Nous exposerons en dernier lieu une méthode qui nous a parue intéressante car les auteurs ont différencié les résultats obtenus pour les liquides amniotiques des grossesses normales et pathologiques.

Lécithines du liquide amniotique : rapport lécithines/sphingomyélines et développement du poumon foetal (31).

Technique

Elle est identique à celle décrite et employée par Gluck. Les auteurs ont mesuré la surface des taches de sphingomyélines et de lécithines, et fait le rapport de la superficie de la tache de lécithines sur celui de la tache de sphingomyélines. Ils ont appelé ce rapport le L. S. A. R. (Lecithin, Sphingomyelin Aera Ratio).

Cliniquement, ils définissent la détresse respiratoire du nouveau-né comme des difficultés respiratoires survenant au plus tard 15 minutes après la naissance et associées à un tirage et un geignement expiratoire. Ils définissent la maladie des membranes hyalines sur des images radiologiques évocatrices, ou la vérification anatomique du poumon, ou dans certains cas, sur les deux éléments.

Résultats

Pour la femme normale (105 liquides amniotiques prélevés chez 64 patientes) à partir de 32 semaines de grossesse, le rapport passe de 0,8 à 2, puis le L. S. A. R. augmente de façon variable, avec des valeurs d'environ 2,5 à 38 semaines, et entre 2 et 9 à terme. Lorsque le rapport a atteint 2 dans une grossesse normale, on peut s'attendre à ce qu'il augmente progressivement jusqu'à l'accouchement.

Pour les grossesses pathologiques (305 échantillons chez 167 patientes), les résultats obtenus par les auteurs jsuqu'à maintenant, leur ont fait penser que l'augmentation en fin de grossesse du L. S. A. R. n'existe que lorsque le foetus est atteint par une incompatibilité Rhésus sévère (10 des 14 cas avaient une hémoglobine du sang du cordon aux environs de 10 g p. 100 ml). Et, fait intéressant pour notre sujet d'étude, dans 3 des 10 grossesses compliquées par un diabète maternel, le L. S. A. R. restait constant, ou même augmentait puis chutait près du terme. Le L. S. A. R. fut calculé dans 128 liquides amniotiques prélevés moins de 48 heures avant la délivrance dans des grossesses normales ou pathologiques. Dans le groupe des résultats correspondant aux "foetus à haut risque respiratoire" (L. S. A. R. < 1,5), 8 enfants sur 10

firent des détresses respiratoires, dont 4 des maladies des membranes hyalines (1 décès sur 4).

Quatre des enfants qui développèrent des détresses respiratoires étaient nés après 37 semaines de gestation, et deux des quatre enfants étaient nés pendant la 40ème semaine. Ces deux enfants avaient l'un une mère diabétique, l'autre une mère dont la courbe d'hyperglycémie provoquée avait été trouvée anormale pendant la grossesse.

Les auteurs pensent que si dans leurs prochains dosages il se confirme que le L. S. A. R. chute, puis augmente, ou augmente puis chute chez les parturiantes ayant un diabète, ce phénomène peut conduire à une détection prénatale chez l'enfant du risque de détresse respiratoire et de membrane hyaline. Pour eux, si le L. S. A. R. est < à 1,5 chez une diabétique tout près du terme, le nouveau-né risque, en dehors de tous autre paramètre (âge foetal, poids, etc...) de développer une détresse respiratoire qui peut être gravissime. Le taux et les variations du L. S. A. R., suivis à intervalles réguliers au cours d'une grossesse, pourraient devenir un facteur décisif en ce qui concerne la date à laquelle doit être provoquée la délivrance chez la mère diabétique.

C'est, à notre connaissance, la seule publication jusqu'à maintenant où les auteurs ont donné les résultats de trois grossesses chez des diabétiques. Il est dommage qu'ils n'aient pas précisé si les mères diabétiques ont accouché par césarienne, et à quel terme. Les deux patientes pour lesquelles la date de la délivrance a été mentionnée, avaient mené leur grossesse jusqu'à 40 semaines.

D'autres équipes ont publié leur expérience (5, 9, 21), mais nous ne les détaillerons pas, car la technique employée était celle de Gluck, ou en était très proche, et les résultats étaient concordants avec les siens. Aucune des équipes n'a donné de résultats particuliers dans les grossesses des mères diabétiques.

Bien qu'il ne s'agisse pas d'un dosage des lécithines ou des sphingomyélines dans le liquide amniotique mais dans des extraits de poumons, nous devons citer la communication de Boughton et coll. (6), car elle a, elle aussi, une incidence directe sur notre travail.

Ces auteurs ont montré que les extraits de poumon de nouveaux-nés décédés de maladie des membranes hyalines, contenaient

peu de lécithines, alors que trois nouveaux-nés de mere diabétique, dans leur série, faisaient exception à la règle. Ils étaient décédés dans les mêmes conditions, et leurs poumons (examinés post mortem) étaient pourtant riches en lécithines. Cette constatation suggérait qu'un mécanisme particulier pouvait intervenir dans l'apparition des membranes hyalines chez ces nouveaux-nés.

3° Notre méthode :

Tous les liquides ont été recueillis par amniocentèse, aseptiquement, et les ponctions amniotiques ont toujours été faites par le même obstétricien, entraîné à cette technique. Dans ces seules conditions, l'amniocentèse peut être considérée comme un geste bénin, eu égard aux renseignements que l'on en attend.

Les quelques liquides revenant souillés de sang, ou même xanthochromiques, n'ont pas été examinés, le résultat du rapport L/S risquant d'être faux. Seuls les liquides amniotiques clairs et aseptiques ont été adressés au laboratoire.

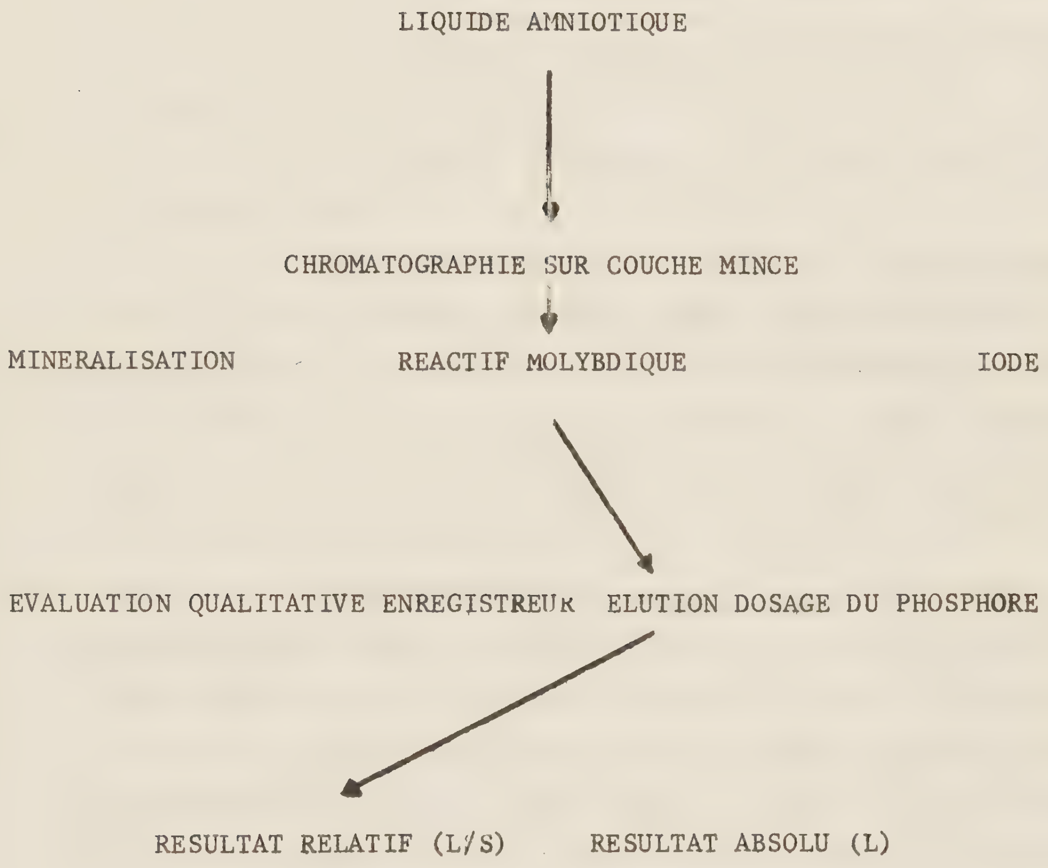
L'étude nécessite un prélèvement optimum de 5 ml, mais elle reste possible avec 2 ml de liquide. Celui-ci doit être congelé immédiatement, sinon l'activité phosphodiestérasique du milieu risque d'hydrolyser une partie des lécithines.

Dès son arrivée au laboratoire, le prélèvement est décongelé, centrifugé, et le surnageant est recueilli.

L'extraction (figure 5) des phospholipides, se fait à l'aide de solvants organiques :

- le méthanol précipite les protéines ;
- le chloroforme dissout tous les lipides. Il est évaporé ;
- le résidu lipidique est repris par l'acétone à basse température, dans le but de séparer les phospholipides des autres lipides : les phospholipides ne sont pas solubles dans l'acétone à froid ;
- le résidu phospholipidique obtenu après élimination de l'acétone est repris par une faible quantité de chloroforme, et cette solution est déposée sur une plaque de gel de silice.

Nous réalisons ensuite une double chromatographie mono- et bidimentionnelle sur la même plaque, de façon à très bien séparer les deux taches de lécithines et de sphingomyélines. La première migration se fait dans un mélange chloroforme, méthanol,



<u>Figure n° 5</u> : <u>Technique de révélation des lécithines et des sphingomyélines</u>

eau, la seconde dans un mélange chloroforme, méthanol, ammoniac dilué,

Après séchage de la plaque, nous pulvérisons une solution d'acide phosphomolybdique sur la plaque, que nous plaçons ensuite à l'étuve à 180°C jusqu'à apparition de la coloration. Les taches de phospholipides apparaissent colorées en bleu, sur fond jaune.
Nous pratiquons ensuite une élution dans l'eau distillée de taches après grattage, et nous évaluons la densité optique des composants ainsi obtenus. Le rapport de ces densités optiques donne le rapport lécithines/sphingomyélines.

Ces dosages ont été réalisés au laboratoire de biochimie de l'hôpital Hérold.

Dans la détermination du rapport, les sphingomyélines jouent le rôle de témoins internes, mais elles peuvent varier au cours de la grossesse, et le rapport lécithines/sphingomyélines peut augmenter ou diminuer, alors que le taux de lécithines est resté constant.

Dans la majorité de nos cas, le rapport L/S est devenu supérieur à 2 entre 34 et 36 semaines de vie foetale (figure 6), comme l'avait déjà constaté Gluck (18).

La durée totale de l'évaluation du rapport L/S par chromatographie bidimentionnelle, n'est que de quelques heures dans notre laboratoire. Si le clinicien a besoin (ce qui est rare en général) du résultat avec une plus grande urgence, nous commençons par faire une chromatographie mono-dimensionnelle, en une heure environ. Les résultats sont vérifiés ensuite par chromatographie bi-dimensionnelle.

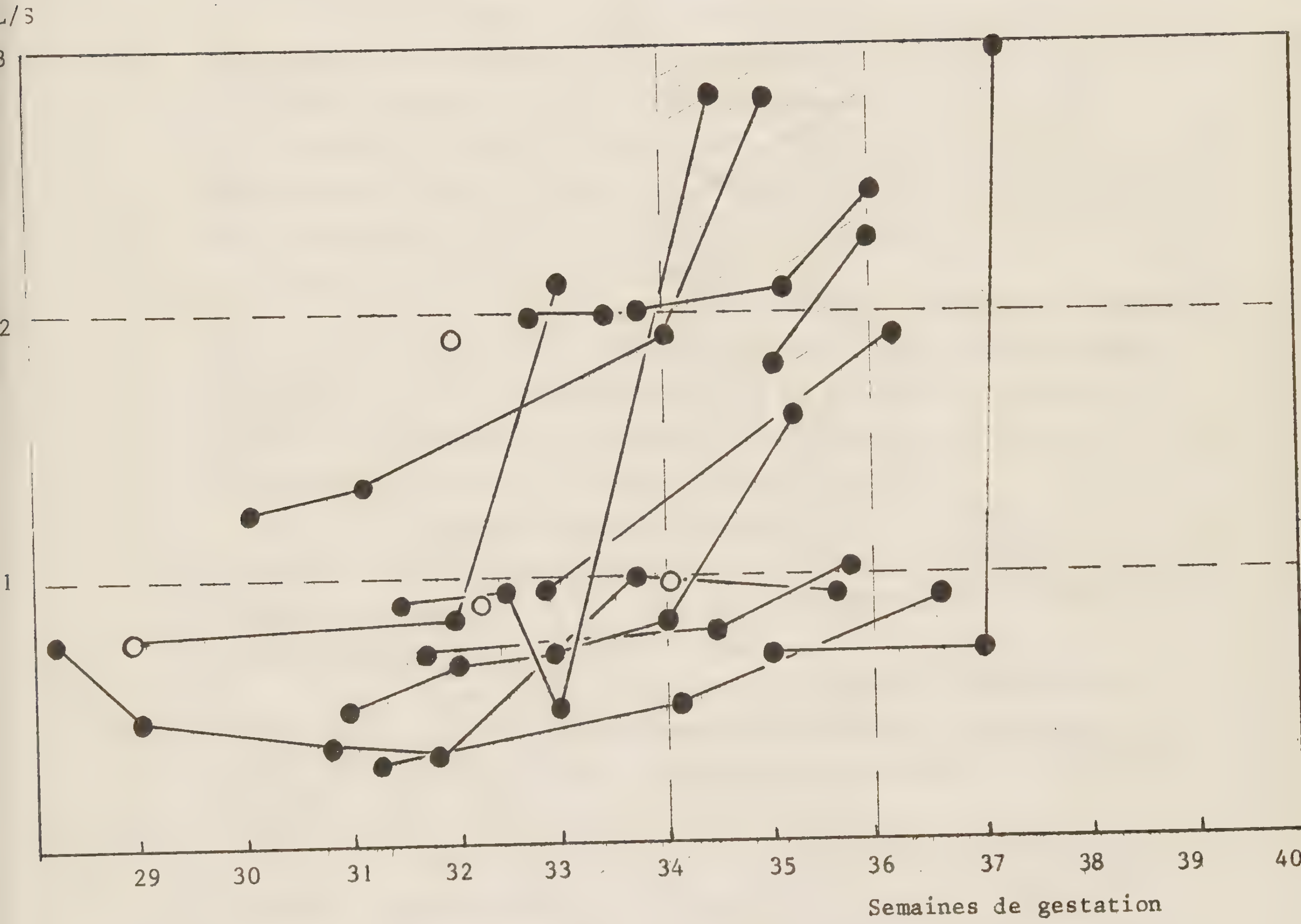


Figure 6 - RAPPORT LECITHINES/SPHINGOMYELINES DANS 15 GROSSESSES DIABETIQUES

R E S U L T A T S

Ce travail a été effectué, d'une part à la Maternité Notre-Dame du Bon-Secours, où ont été suivies les grossesses que nous avons étudiées, et où ont été pratiquées les amniocentèses (Drs Chartier et Fournil), d'autre part, dans le laboratoire de biochimie de l'hôpital Hérold (MM. Maugery, Jardillier et Agneray). Les nouveaux-nés ont été transférés dès la naissance dans le service du docteur Grenet, à l'hôpital Hérold.

Nous avons étudié, par la méthode déjà exposée, plus de 150 liquides amniotiques recueillis au cours de grossesses normales ou pathologiques, et les résultats sont en concordance avec ceux donnés par une méthode de référence (minéralisation et dosage du phosphore lipidique à l'auto-analyseur Technicon).

Quarante-trois liquides amniotiques, prélevés entre le mois d'avril 1971 et le mois de juin 1972 par amniocentèse, chez quinze femmes présentant un diabète insulino-dépendant, ont été retenus pour faire l'objet de ce travail.

Pour douze grossesses, nous disposons d'amniocentèses itératives, le dernier prélèvement correspondant à la naissance. Pour les trois autres, nous n'avons qu'un seul dosage, correspondant également à la naissance (figure 7).

Nous résumerons d'abord l'observation clinique de chaque patiente : circonstances de la grossesse et de l'accouchement, état du nouveau-né à la naissance et au cours des quinze premiers jours de la vie.

La classification du diabète maternel que nous utilisons est celle de White (30) :

- A : diabète non insulino-dépendant ;
- B : début après l'âge de 20 ans, ou durée de moins de 10 ans :
- C : début entre 10 et 19 ans, ou durée de 10 à 19 ans ;

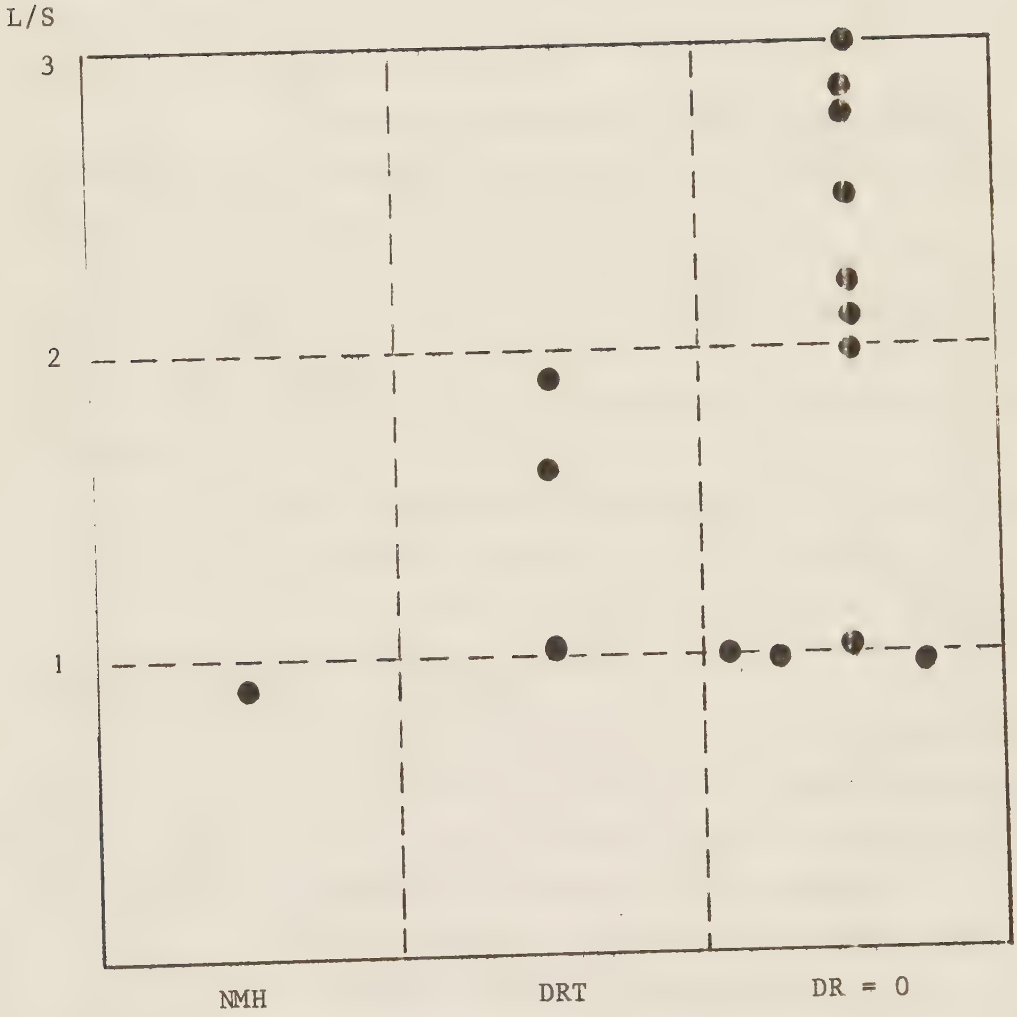


Figure 7 - CORRELATIONS ENTRE TAUX DU RAPPORT L/S
AU MOMENT DE LA NAISSANCE
ET DETRESSE RESPIRATOIRE

- D : début avant l'âge de 10 ans, ou complication (dès la rétinite II) ou durée supérieure à 20 ans ;
- E : même définition que D et artères pelviennes calcifiées ;
- F : diabète avec néphropathie diabétique (Kimmelstiel - Wilson).

Nous ajoutons à la classification de White, comme le fait Pederson, les critères de contrôle du diabète et les accidents déjà survenus, comme ayant une valeur pronostique en ce qui concerne l'évolution de la maladie.

Nous avons apprécié :

- le contrôle du diabète : bon, moyen, mauvais, coma hypoglycémique, coma diabétique, négligence, exploration vasculaire et de la rétine, traitement par l'insuline, régime ;
- les complications : tension artérielle égale ou supérieure à 15 - 10, protéinurie, néphropathie, infection urinaire, rétinopathie, autres complications.

En dehors de la classification du diabète, le résumé comprendra :

- les antécédents obstétricaux de la femme diabétique ;
- l'hérédité diabétique dans la famille ;
- la pathologie associée au diabète : nombre de fausses-couches, de morts in utero, d'enfants décédés, d'enfants vivants malformés, d'enfants vivants bien portants ;
- la grossesse : surveillance de la grossesse proprement dite ; surveillance, contrôle et évolution du diabète pendant la grossesse ; complications obstétricales ; explorations faites pendant la grossesse (rapport L/S et son évolution jusqu'à la délivrance) ;
- l'accouchement : circonstances ; mode, terme ; anesthésie.
- l'enfant : aspect à la naissance ; poids et taille de naissance ; réanimation immédiate ; transfert en milieu pédiatrique ou en service de réanimation ; l'état respiratoire :

Nous appelons <u>détresse respiratoire transitoire</u> (D.R.T.) une détresse respiratoire apparue juste après la naissance et présentant les caractéristiques suivantes :

1° Sur le plan clinique : une polypnée, une cyanose, un geignement.

2° Sur le plan biologique (à l'examen des gaz du sang aortique) une hypercapnie et une hypoxie transitoires, ne nécessitant pas d'autre technique ventilatoire que la mise de l'enfant sous boite de Hood, avec une FiO_2 d'abord à 100 % puis rapidement dégressive pour arriver à 21 % (air ambiant) en moins de trois jours.

3° Sur le plan radiologique : des images caractéristiques de trouble de résorption du liquide pulmonaire, disparaissant en moins de trois jours.

4° Evolution par définition favorable vers la guérison complète, en quelques jours.

Nous appelons <u>maladie des membranes hyalines</u> (M.M.H.) une détresse respiratoire apparue dans les 24 premières heures de la vie, et présentant les caractéristiques suivantes :

1° Sur le plan clinique, des signes de rétraction pulmonaire avec un indice de Silverman supérieur à 4.

2° Sur le plan biologique (à l'examen des gaz du sang aortique), une hypoxie : la pression partielle d'oxygène (PaO_2) dans le sang aortique est inférieure à 100 mm de mercure, pour une concentration d'oxygène dans le mélange gazeux sous boite de Hood égale à 100.

3° Sur le plan radiologique, les signes évocateurs de la maladie.

En ce qui concerne l'enfant, sont également appréciés : l'existence d'une autre pathologie, l'état biologique, le traitement, et, si possible, le devenir.

O B S E R V A T I O N S

Observation n° 1

Madame B. C., 26 ans.

Groupe sanguin : 0 Rhésus positif.

Elle est porteuse d'un diabète appartenant à la classe F, mal contrôlé, avec tension artérielle supérieure ou égale à 15 - 10, néphropathie, rétinopathie. Le traitement comporte de l'insuline et un régime.

Antécédents obstétricaux :

Il s'agit d'une troisième pare, troisième geste. Un enfant est décédé, un autre est bien portant.

Grossesse :

La malade a été hospitalisée en début de grossesse pour bilan, et en fin de grossesse, avant l'accouchement. Elle a été traitée par l'insuline pendant toute la grossesse.

Il existait une hypertension : tension artérielle supérieure à 15 - 10.

On retrouve une hypotrophie utérine.

Les explorations ont porté sur les stéroïdes urinaires et sur les lécithines :

lécithines/sphingomyélines : 29 semaines : 0,75 ;
32 semaines : 0,85 :
32 semaines + 6 jours : 2,2.

Accouchement :

La césarienne est pratiquée, sous anesthésie par voie intraveineuse et par inhalation, au terme de 33 semaines, pour souffrance foetale clinique.

L'enfant :

Il pèse 1 500 g (inférieur au 10ème percentile) et mesure 40 cm. Son groupe sanguin est A Rhésus positif.

La réanimation en salle de travail consiste en la mise en place d'un cathérer veineux ombilical permettant d'administrer du sérum bicarbonaté semi-molaire et du sérum glucosé à 15 % ; Puis l'enfant est transféré dans un service de réanimation pour une tachypnée isolée. Il n'y a pas de maladie respiratoire, mais la radiographie thoracique montre une cardiomégalie. Le diagnostic sera celui de cardiopathie congénitale compliquée d'une septicémie à Klebsiella.

Le traitement immédiat comporte la mise sous boite de Hood (Fi 02 = 100 %), la mise en place d'un cathétérisme artériel ombilical, permettant l'administration de sérum bicarbonaté semi-molaire, de sérum glucosé à 10 % et d'antibiotiques, puis la ventilation artificielle après intubation trachéale.

Après extubation, l'enfant est transféré dans un service de pédiatrie, et sera régulièrement suivi.

Observation n° 2

Madame C. F., 25 ans.

Groupe sanguin : 0 Rhésus positif.

Elle est porteuse d'un diabète appartenant à la classe D, moyennement contrôlé, avec une rétinopathie. Elle est traitée par l'insuline.

Antécédents obstétricaux :

Il s'agit d'une troisième pare, troisième geste. Un enfant est bien portant, un autre est mort in utero.

Grossesse :

La malade a été hospitalisée en cours de grossesse pour bilan, et en fin de grossesse, avant l'accouchement. Elle a été traitée par l'insuline ordinaire pendant la grossesse.

On retrouve une protéinurie et une hypertension : tension artérielle supérieure à 13 - 8.

Les explorations ont porté sur les stéroïdes urinaires et sur les lécithines :

lécithines/sphingomyélines ; 32 semaines + 4 jours : 0,95
36 semaines + 2 jours : 1,90.

Accouchement :

La césarienne sous anesthésie par voie intra-veineuse et inhalation, est pratiquée au terme de 36 semaines et 2 jours.

L'enfant :

Il pèse 2 400 g et mesure 46 cm. Son groupe sanguin est 0 Rhésus positif.

La réanimation en salle de travail consiste en la mise en place d'un cathéter veineux ombilical, permettant la perfusion de sérum glucosé à 15 % durant le transfert de l'enfant dans un service de pédiatrie.

Le cathéter veineux est remplacé alors par un cathéter artériel ombilical, pour poursuivre la perfusion continue de sérum glucosé à 10 % et d'antibiotiques.

Il n'y a ni maladie respiratoire, ni malformation.

Observation n° 3

Madame D. D., 38 ans.

Groupe sanguin : A Rhésus positif.

Elle est porteuse d'un diabète appartenant à la classe F, bien contrôlé, avec tension artérielle supérieure à 15 - 10, protéinurie, néphropathie, infections urinaires et rétinopathie.

Le traitement comporte l'insuline seule.

Antécédents obstétricaux :

Il s'agit d'une troisième pare, troisième geste. Un enfant est mort in utero.

Grossesse :

La malade a été hospitalisée en fin de grossesse, jusqu'à l'accouchement.

Elle a été traitée par l'insuline retard pendant toute la grossesse.

Il existait une hypertension artérielle supérieure à 13 - 8, une protéinurie.

L'utérus était hypotrophique.

Les explorations ont porté sur les stéroïdes urinaires et sur les lécithines :

lécithines/sphingomyélines : 32 semaines : 1,90.

Accouchement :

La césarienne est pratiquée sous anesthésie par voie intraveineuse et par inhalation, au terme de 32 semaines, pour souffrance foetale clinique et biologique.

L'enfant :

Il pèse 1 400 g et mesure 39,5 cm. Son groupe sanguin est 0 Rhésus négatif.

La réanimation en salle de travail, consiste en la mise en place d'un cathéter veineux ombilical, permettant d'administrer du sérum bicarbonaté semi-molaire et du sérum glucosé à 15 %.

L'enfant sera ventilé au masque puis transféré dans un service de réanimation, pour détresse respiratoire.

Cliniquement et radiologiquement, on portera le diagnostic de détresse respiratoire transitoire, et l'enfant sera placé sous boite de Hood, avec une Fi O_2 d'abord à 100 %, puis rapidement dégressive. Dès l'arrivée, le cathéter veineux sera remplacé par un cathéter artériel ombilical, permettant de contrôler les gaz du sang, et d'administrer du sérum glucosé à 15 % puis à 10 % et des antibiotiques.

La nécrose, à l'âge de 24 heures, des troisièmes phalanges de deux orteils du pied droit semble avoir été une complication de ce cathétérisme.

L'enfant sera suivi ultérieurement dans un service de pédiatrie, où l'on constate que son développement staturo-pondéral et psychomoteur à court terme est bon.

Observation n° 4

Madame D. F., 26 ans.

Groupe sanguin 0 Rhésus négatif.

Elle est porteuse d'un diabète appartenant à la classe F, mal contrôlé, avec rétinopathie et néphropathie. Le traitement comporte de l'insuline.

Antécédents obstétricaux :

Il s'agit d'une troisième pare, cinquième geste. Elle a fait deux fausses-couches. Un enfant est mort in utéro, un enfant est bien portant.

Grossesse :

La malade a été hospitalisée en fin de grossesse, jusqu'à l'accouchement. Elle a été traitée par l'insuline ordinaire en fin de grossesse et au moment de l'accouchement.

On a retrouvé à plusieurs reprises une cétose, un coma hypoglycémique, et une hypertention artérielle supérieure à 13 - 8 avec oedèmes et protéinurie.

Les explorations ont porté sur les stéroïdes urinaires et les lécithines :

lécithines/sphingomyélines : 31 semaines + 3 jours : 0,95
32 semaines + 3 jours : 0,95
33 semaines : 0,55
34 semaines + 4 jours : 2,8.

Accouchement :

La césarienne a été pratiquée, sous anesthésie par voie intra-veineuse et par inhalation, au terme de 34 semaines et 4 jours, pour déclanchement spontané de l'accouchement.

L'enfant :

Il pèse 3 050 g ; son groupe sanguin est A Rhésus positif. Le score d'Apgar était à 7 à 5 minutes.

La réanimation en salle de travail consiste en la mise en place d'un cathéter veineux ombilical pour administrer du glucosé à 15 % de façon continue pendant le transfert dans un service de réanimation pour apnée néo-natale.

La radiographie pulmonaire évoque, de même que l'évolution clinique, une détresse respiratoire transitoire.

L'enfant est mis sous Hood avec une Fi O_2 à 100 % pendant que l'on place un cathéter artériel ombilical, pour contrôler les gaz du sang, et administrer du sérum bicarbonaté semi-molaire, du sérum glucosé à 15 % et des antibiotiques.

L'enfant va décéder dans un service de pédiatrie, à l'âge de 12 jours, d'une septicémie à Klebsiella.

Observation n° 5

Madame E. M., 22 ans.

Groupe sanguin : O Rhésus positif.

Elle est porteuse d'un diabète appartenant à la classe D, bien contrôlé, avec rétinopathie.

On retrouve des comas hypoglycémiques dans les antécédents.

Le traitement comporte de l'insuline.

Antécédents obstétricaux :

Il s'agit d'une primipare, deuxième geste, la malade ayant fait une fausse-couche.

Grossesse :

La malade a été hospitalisée en fin de grossesse,

jusqu'à l'accouchement, et a été traitée par l'insuline ordinaire en fin de grossesse.

Les exploration ont porté sur les stéroïdes urinaires et les lécithines.

Lécithines/sphingomyélines : 32 semaines + 3 jours : 2
33 semaines + 3 jours : 2.

Accouchement :

La césarienne a été pratiquée sous anesthésie par voie intra-veineuse et par inhalation, au terme de 33 semaines et 3 jours, pour souffrance foetale clinique.

L'enfant :

Il pèse 1 950 g.

Le score d'Apgar était à 10 à 5 minutes.

La réanimation en salle de travail consiste en la mise en place d'un cathéter veineux ombilical, permettant l'administration de sérum glucosé à 15 % durant le transfert dans un service de pédiatrie. Le cathéter veineux est remplacé par un cathéter artériel ombilical, par lequel on perfuse du sérum glucosé à 15 % puis à 10 %, et des antibiotiques.

Il n'y a ni détresse respiratoire, ni malformation.

L'enfant a été revu à court terme : son état était satisfaisant.

Observation n° 6

Madame F. J., 27 ans.

Groupe sanguin : 0 Rhésus positif.

Elle est porteuse d'un diabète appartenant à la classe D, moyennement contrôlé, avec une rétinopathie.

Le traitement comporte de l'insuline.

Antécédents obstétricaux :

Il s'agit d'une deuxième pare, deuxième geste. Un enfant est bien portant.

Grossesse :

La malade a été hospitalisée en fin de grossesse jusqu'à l'accouchement. Elle a été traitée par l'insuline ordinaire, en fin de grossesse.

On retrouve à plusieurs reprises une cétose, des oedèmes et un hydramnios.

Il existait, de plus, une infection urinaire.

Les explorations ont porté sur les stéroïdes urinaires et les lécithines :

lécithines /sphingomyélines : 31 semaines + 4 jours : 0,75
34 semaines + 2 jours : 0,85
35 semaines + 4 jours : 1

Accouchement :

La césarienne a été pratiquée sous anesthésie par voie intra-veineuse et par inhalation, au terme de 34 semaines et 4 jours.

L'enfant :

Il pèse 3 650 g et mesure 50 cm. Son groupe sanguin est 0 Rhésus négatif.

Le score d'Apgar était à 7 à 5 minutes.

La réanimation en salle de travail consiste en la mise en place d'un cathéter veineux ombilical, pour administrer du sérum glucosé à 15 % dès la naissance, et pendant le transfert dans un service de pédiatrie.

Le cathéter veineux est remplacé par un cathéter artériel ombilical pour continuer la perfusion de sérum glucosé à 15 % puis à 10 %, et les antibiotiques.

Il n'y a pas de détresse respiratoire.

La radiographie de l'abdomen révèle, à l'âge de 15 jours, un pneumopéritoine. Les prélèvements sont secondairement positifs à Klebsiella, et l'enfant décède à l'âge de 17 jours, d'une entérocolite nécrosante.

Observation n° 7

Madame L. M., 24 ans.

Groupe sanguin : 0 Rhésus positif.

Elle est porteuse d'un diabète appartenant à la classe C, bien contrôlé. Le traitement comporte de l'insuline.

Antécédents obstétricaux :

Il s'agit d'une troisième pare, troisième geste. Un enfant est mort in utero, un autre est décédé après la naissance.

Grossesse :

La malade a été hospitalisée en début de grossesse pour bilan, et en fin de grossesse jusqu'à l'accouchement. Elle a été traitée par l'insuline retard et l'insuline ordinaire en fin de grossesse.

Il existait une infection urinaire et une pyélonéphrite.

Les explorations ont porté sur les stéroïdes urinaires, la prolactine dans le sang, le liquide amniotique, les oestriols dans le liquide amniotique et les lécithines :

Lécithines/sphingomyélines : 28 semaines : 0,85
29 semaines : 0,50
30 semaines + 6 jours : 0,30
31 semaines + 5 jours : 0,30
33 semaines + 6 jours : 1
35 semaines + 4 jours : 0,90.

Accouchement :

La césarienne est pratiquée sous anesthésie par voie intra-veineuse et inhalation, au terme de 35 semaines et 4 jours, pour souffrance foetale biologique.

L'enfant :

Il pèse 2 300 g et mesure 46 cm.

Son groupe sanguin est 0, Rhésus positif.

Le score d'Apgar est à 7 à 5 minutes.

La réanimation en salle de travail consiste en la mise en place d'un cathéter veineux ombilical, permettant d'administrer du sérum glucosé à 15 % pendant le transfert dans un service de pédiatrie.

Il existe une détresse respiratoire évoquant, cliniquement, radiologiquement et biologiquement, une détresse respiratoire transitoire.

Le cathéter veineux ombilical a été remplacé par un cathéter artériel et la perfusion de sérum glucosé à 15 % puis à 10 %, ainsi que les antibiotiques, ont été poursuivis pendant 4 jours.

Observation n° 8

Madame L. A., 20 ans.

Groupe sanguin AB, Rhésus positif.

Elle est porteuse d'un diabète appartenant à la classe C, bien contrôlé. On retrouve des comas hypoglycémiques dans les antécédents.

Le traivement comporte de l'insuline.

Antécédents obstétricaux :

Il s'agit d'une première pare, première geste.

Grossesse :

La malade est hospitalisée en cours de grossesse pour bilan, et en fin de grossesse jusqu'à l'accouchement. Elle a été traitée par l'insuline ordinaire en fin de grossesse.

Il existait une hypertension artérielle supérieure à 13 - 8, et la parturiente a fait des malaises hypoglycémiques.

Les explorations ont porté sur les stéroïdes urinaires et les lécithines :

lécithines/sphingomyélines : 34 semaines + 6 jours : 1,75
36 semaines + 1 jour : 2,3.

Accouchement :

La césarienne est pratiquée sous anesthésie par voie intra-veineuse et par inhalation, au terme de 36 semaines et 1 jour, pour rupture prématurée des membranes, le lendemain de la deuxième ponction amniotique.

L'enfant :

Il pèse 2 660 g et mesure 50 cm. Son groupe sanguin est A, Rhésus positif.

Le score d'Apgar était à 7 à 5 minutes.

La réanimation en salle de travail consiste en la mise en place d'un cathéter veineux ombilical pour administrer du sérum bicarbonaté semi-molaire et du sérum glucosé à 15 %, durant le transfert dans un service de pédiatrie, où le cathéter veineux est remplacé par un cathéter artériel ombilical, pour poursuivre la perfusion de sérum glucosé à 15 % puis 10 % et l'antibiothérapie.

Il n'y a pas de détresse respiratoire ni de malformation, et l'évolution suivie à court terme est bonne.

Observation n° 9

Madame L. A., 31 ans.

Groupe sanguin : A, Rhésus positif.

Elle est porteuse d'un diabète appartenant à la classe B, bien contrôlé. Le traitement comporte de l'insuline et un régime.

Antécédents obstétricaux :

Il s'agit d'une première pare, deuxième geste, la malade ayant fait une fausse-couche.

Grossesse :

La malade a été hospitalisée en fin de grossesse jusqu'à l'accouchement. Elle a été traitée par l'insuline ordinaire avant l'accouchement.

On retrouve une infection urinaire.

Les explorations ont porté sur les stéroïdes urinaires et les lécithines :

lécithines/sphingomyélines :	31 semaines + 1 jour	: 0,50
	34 semaines + 1 jour	: 0,65
	36 semaines + 4 jours	: 0,90.

Accouchement :

La césarienne est pratiquée, sous anesthésie par voie intra-veineuse et par inhalation, au terme de 36 semaines et 4 jours.

L'enfant :

Il pèse 3 620 g. Son groupe sanguin est A, Rhésus positif.

Le score d'Apgar est à 8, à 5 minutes.

La réanimation en salle de travail a consisté en la mise en place d'un cathéter veineux ombilical permettant d'administrer du sérum glucosé à 15 % pendant le transfert dans un service de pédiatrie. Le cathéter veineux est remplacé par un cathéter artériel ombilical permettant de poursuivre la perfusion continue de sérum glucosé à 15 % puis à 10 %, et les antibiotiques.

Il n'y a pas de maladie respiratoire.

L'évolution à court terme est bonne.

Observation n° 10

Madame M. M., 26 ans.

Elle est porteuse d'un diabète appartenant à la classe C, bien contrôlé. Le traitement comporte de l'insuline.

Antécédents obstétricaux :

Il s'agit d'une première pare, première geste.

Grossesse :

La malade a été hospitalisée en fin de grossesse jusqu'à l'accouchement. Elle a été traitée par l'insuline ordinaire.

Les explorations ont porté sur les stéroïdes urinaires et les lécithines :

... / ...

lécithines/sphingomyélines : 35 semaines : 0,70
37 semaines : 0,70
37 semaines + 1 jour : 3.

Accouchement :

La césarienne est pratiquée sous anesthésie par voie intra-veineuse et par inhalation, au terme de 37 semaines et 1 jour, pour souffrance foetale clinique.

L'enfant :

Il pèse 3 590 g.

Le score d'Apgar était à 8 à 5 minutes.

La réanimation en salle de travail consiste en la mise en place d'un cathéter veineux ombilical, permettant d'administrer du sérum glucosé à 15 % durant le transfert dans un service de pédiatrie. Le cathéter veineux est remplacé alors par un cathéter artériel ombilical, permettant de poursuivre la perfusion de sérum glucosé à 15 % puis à 10 % et les antibiotiques.

Il n'y a pas de maladie respiratoire.

L'évolution à court terme est bonne.

Observation n° 11

Madame M. N., 27 ans.

Groupe sanguin : A, Rhésus positif.

Elle est porteuse d'un diabète appartenant à la classe B, mal contrôlé. On retrouve des comas hypoglycémiques dans les antécédents.

Le traitement comporte de l'insuline.

Antécédents obstétricaux :

Il s'agit d'une quatrième pare, cinquième geste. Trois enfants sont bien portants, et la malade a fait une fausse-couche.

Grossesse :

La malade a été hospitalisée en cours de grossesse pour bilan, et en fin de grossesse avant l'accouchement. Elle a été traitée par l'insuline retard, puis l'insuline ordinaire en fin de grossesse.

On retrouve plusieurs cétoses, acido-cétoses, hypoglycémies.

Les explorations ont porté sur les stéroïdes urinaires et les lécithines :

lécithines/sphingomyélines : 29 semaines + 6 jours : 1,25
31 semaines : 1,35
33 semaines + 6 jours : 0,90
35 semaines : 2,8.

Accouchement :

La césarienne est pratiquée sous anesthésie par voie intra-veineuse et par inhalation, au terme de 35 semaines.

L'enfant :

Il pèse 3 540 g, mesure 41 cm.

Le score d'Apgar était à 7 à 5 minutes.

Le groupe sanguin est A, Rhésus positif.

La réanimation en salle de travail a consisté en la mise en place d'un cathéter veineux ombilical, permettant l'administration de sérum glucosé à 15 % pendant le transfert dans un service de pédiatrie. Le cathéter veineux est remplacé par un cathéter artériel ombilical pour poursuivre la perfusion continue de sérum glucosé à 15 % puis à 10 % et les antibiotiques.

Il n'y a pas de maladie respiratoire.

L'évolution à court terme est bonne.

Observation n° 12

Madame P. E., 23 ans.

Groupe sanguin A, Rhésus négatif.

Elle est porteuse d'un diabète appartenant à la classe C, mal contrôlé. On retrouve dans les antécédents des comas diabétiques et hypoglycémiques.

Le traitement comporte de l'insuline.

Antécédents obstétricaux :

Il s'agit d'une deuxième pare, deuxième geste. Un enfant est bien portant.

Grossesse :

La malade a été hospitalisée en fin de grossesse jusqu'à l'accouchement. Elle a été traitée par l'insuline ordinaire.

L'exploration a porté sur les stéroïdes urinaires et les lécithines :

lécithines/sphingomyélines :	33 semaines + 4 jours	: 2
	35 semaines	: 2,1
	35 semaines + 5 jours	: 2,5.

Accouchement :

La césarienne a été pratiquée, sous anesthésie par voie intra-veineuse et par inhalation, au terme de 35 semaines et 5 jours.

L'enfant :

Il pèse 3 000 g et mesure 48 cm. Le groupe sanguin est A, Rhésus négatif.

La réanimation en salle de travail consiste en la mise en place d'un cathéter veineux ombilical, permettant d'administrer du sérum glucosé à 15 % pendant le transfert dans un service de pédiatrie. Le cathéter veineux a été remplacé par un cathéter artériel ombilical afin de continuer la perfusion de sérum bicarbonaté semi-molaire, de sérum glucosé à 15 % puis à 10 %, et d'antibiotiques.

Il n'y a pas de détresse respiratoire ni de malformation.

L'évolution à court terme est bonne.

Observation n° 13

Madame P. F., 25 ans.

Groupe sanguin, 0, Rhésus positif.

Elle est porteuse d'un diabète appartenant à la classe C, bien contrôlé.

Le traitement comporte de l'insuline.

Antécédents obstétricaux :

Il s'agit d'une première pare, première geste.

Grossesse :

La malade a été hospitalisée en fin de grossesse jusqu'à l'accouchement. Elle a toujours été traitée par l'insuline retard.

On retrouve à plusieurs reprises une cétose, une infection urinaire.

Il existe un hydramnios.

Les explorations ont porté sur les stéroïdes urinaires et les lécithines :

lécithines/sphingomyélines : 32 semaines : 0,90.

Accouchement :

La césarienne est pratiquée sous anesthésie par voie intra-veineuse et par inhalation, pour rupture prématurée des membranes, le lendemain de la première ponction amniotique, au terme de 32 semaines et un jour.

L'enfant :

Il pèse 2 175 g et mesure 44 cm.

Le score d'Apgar était à 6 à 5 minutes.

... / ...

La réanimation en salle de travail consiste en la mise en place d'un cathéter veineux ombilical pour perfuser l'enfant avec du sérum glucosé à 15 % pendant son transfert dans un service de réanimation pour détresse respiratoire.

L'enfant est mis sous boite de Hood avec une Fi O_2 à 100 % et le cathéter veineux est remplacé par un cathéter artériel ombilical permettant de contrôler les gaz du sang et de perfuser du sérum bicarbonaté semi-molaire à la demande, et de façon continue du sérum glucosé à 20 % puis à 15 % et à 10 %. On injecte aussi des antibiotiques.

Le diagnostic clinique, radiologique et biologique est celui de maladie des membranes hyalines.

Le traitement comportera la mise sous sac pour ventilation spontanée en pression positive continue, permettant de diminuer progressivement en suivant l'évolution des gaz du sang la Fi O_2 de 100 % à 21 % et la PPC de 6 à 1 cm d'eau.

L'évolution des membranes hyalines est favorable, et l'enfant est transféré dans un service de pédiatrie, où il ne posera plus de grave problème.

Observation n° 14

Madame R. C., 21 ans.

Groupe sanguin B, Rhésus positif.

Elle est porteuse d'un diabète appartenant à la classe F, moyennement contrôlé, avec néphropathie, protéinurie et, dans les antécédents, des comas diabétiques.

Le traitement comporte de l'insuline.

Antécédents obstétricaux :

Il s'agit d'une deuxième pare, deuxième geste. Un enfant est mort in utero.

Grossesse :

La malade a été hospitalisée pendant la grossesse pour bilan, et en fin de grossesse jusqu'à l'accouchement. Le traitement comporte de l'insuline ordinaire.

Il existait une hypertension artérielle : tension artérielle supérieure à 13 - 8, des oedèmes, une protéinurie et un hydramnios. Une cétose a été retrouvée à plusieurs reprises.

Les explorations ont porté sur les stéroïdes urinaires, la prolactine dans le sang, le liquide amniotique et les lécithines.

lécithines/sphingomyélines :	31 semaines : 0,50
	32 semaines : 0,70
	33 semaines : 0,70
	34 semaines : 0,80
	35 semaines : 1,6.

Accouchement :

La césarienne est pratiquée sous anesthésie par voie intra-veineuse et par inhalation, au terme de 35 semaines, pour souffrance foetale clinique.

L'enfant :

Il pèse 2 675 g et mesure 47 cm. Son groupe sanguin est 0, Rhésus négatif.

La réanimation en salle de travail a consisté en la mise en place d'un cathéter veineux ombilical, permettant l'administration de sérum bicarbonaté semi-molaire et de sérum glucosé à 15 %. L'enfant est transféré dans un service de réanimation, pour une détresse respiratoire. Il est placé sous boite de Hood avec une Fi O_2 à 100 % et un cathétérisme artériel est pratiqué, afin de contrôler les gaz du sang et de perfuser du sérum bicarbonaté semi-molaire, du sérum glucosé à 15 % puis à 10 %, et des antibiotiques.

Le diagnostic clinique, radiologique et biologique est celui de détresse respiratoire transitoire, dont l'évolution sera rapidement favorable.

On découvre aussi une malformation cardiaque.

Observation n° 15

Madame R. R., 20 ans.

Groupe sanguin O, Rhésus positif.

Elle est porteuse d'un diabète appartenant à la classe C, bien contrôlé. Le traitement comporte de l'insuline.

Antécédents obstétricaux :

Il s'agit d'une première pare, première geste.

Grossesse :

La malade est hospitalisée en fin de grossesse, jusqu'à l'accouchement, et traitée par l'insuline ordinaire. Il existe une

... / ...

hypertension artérielle, avec tension artérielle supérieure à 13 - 8. La malade a fait un coma hypoglycémique.

Les explorations ont porté sur les lécithines : lécithines/sphingomyélines : 34 semaines : 1.

Accouchement :

La césarienne est pratiquée sous anesthésie par voie intra-veineuse et par inhalation, au terme de 34 semaines, pour rupture prématurée des membranes.

L'enfant :

Il pèse 3 000 g et mesure 46 cm.

Le score d'Apgar était à 7 à 5 minutes.

Son groupe sanguin est A, Rhésus positif.

La réanimation en salle de travail a consisté en la mise en place d'un cathéter veineux ombilical, permettant d'administrer du sérum bicarbonaté semi-molaire et du sérum glucosé à 15 % pendant le transfert dans un service de pédiatrie.

Il existe des signes cliniques, radiologiques et biologiques de détresse respiratoire transitoire.

L'enfant sera mis sous boite de Hood avec une Fi O_2 à 100 %, et il sera pratiqué un cathétérisme artériel ombilical pour oontrôler les gaz du sang et continuer la perfusion continue de sérum glucosé à 15 % puis à 10 % et les antibiotiques.

L'évolution sera rapidement favorable.

D I S C U S S I O N

Trois points méritent d'être discutés :

1° Cette étude est-elle justifiée ?

Nous pensons, avant d'en décider, qu'il est nécessaire de poursuivre notre étude, afin d'avoir un nombre suffisant de grossesses chez des femmes diabétiques pour que, statistiquement, notre expérience soit valable. Toutes les communications que nousavons rapportées ne mentionnent jamais plus de dix grossesses chez des diabétiques, ce qui est nettement insuffisant pour infirmer ou affirmer que le rapport lécithines/sphingomyélines dans le liquide amniotique des femmes diabétiques soit un test capable de donner une indication valable sur la maturation du poumon foetal. Si les résultats trouvés par Boughton (6) se vérifiaient, cela enlèverait beaucoup d'intérêt au dosage des lécithines dans le liquide amniotique des femmes diabétiques, comme test de maturation du poumon foetal. En attendant la confirmation ou l'infirmation de cette notion, nous avons pensé utile de poursuivre notre étude, d'autant que ces dosages de lécithines dans les extraits de poumons ont été effectués post mortem, à des âges allant de quelques heures à plusieurs jours après la naissance. De plus, il s'agissait d'enfants atteints de maladie des membranes hyalines gravissime, ventilés en mélanges gazeux à très forte concentration d'oxygène, si bien que certains sont peut être décédés des conséquences de la maladie des membranes hyalines, alors que le surfactant était en train d'apparaître, mais les lésions alvéolaires irréversibles (2, 3, 8, 24). Quoi qu'il en soit, nous attendons que ces faits soient confirmés en complétant les études par d'autres dosages de lécithines dans les extraits de poumons d'enfants de mère diabétique décédés de maladie des membranes hyalines.

... / ...

2° La méthode de dosage utilisée est-elle valable ?

Notre méthode (23) est très proche de celle de Gluck, mais nous avons abordé le problème analytique sous l'angle de la séparation la plus nette possible des taches, toutes les techniques faisant appel à la chromatographie en couche mince sur gel de silice. Nous avons par ailleurs employé un mode de révélation différent de celui préconisé par Gluck, après avoir vérifié que l'étalonnage de notre méthode était correct.

Elle paraît correcte sur le plan analytique, et nous avons dit que les résultats avaient été contrôlés au laboratoire de biochimie de l'hôpital Hérold, par comparaison avec ceux obtenus par une méthode de référence (peu commode en clinique courante, car trop longue).

Il faut signaler que cette technique introduit trois variantes par rapport au protocole utilisé par Gluck (18). En effet, dans la technique de Gluck :

- la migration chromatographique est mono-dimensionnelle ;
- la révélation des phospholipides est faite par carbonisation à l'acide sulfurique ou au sulfate d'ammonium ;
- les taches sont évaluées par enregistrement densitométrique.

Il est certain que le fait de recourir à une chromatographie bi-dimensionnelle, dans le but de mieux séparer les taches, ne saurait être à l'origine de divergences importantes (nous avons d'ailleurs précisé qu'une migration mono-dimensionnelle était systématiquement couplée). Mais il peut en être autrement des différences concernant le mode de révélation et d'appréciation des taches. Il est même probable, en théorie, qu'elles créent une différence d'étalonnage entre nos rapports et ceux obtenus par Gluck. Pour éclaircir ce point, nous avons récemment demandé que nos prélèvements soient systématiquement dosés en parallèle, au laboratoire de la Maternité Port-Royal (Docteur Cédard). Ces contrôles ne concernent pas les cas étudiés dans ce travail : pour ces derniers, nous avions envoyé trois prélèvements de liquide amniotique au laboratoire de Gluck, à l'université de San Diégo (Californie). Ces prélèvements ont été transportés congelés, et n'ont été décongelés qu'au moment de leur dosage. Les dosages ont été effectués en double aveugle. Les résultats que nous avons reçus sont les suivants. Nos propres résultats sont

... / ...

1° L. M. :

L/S à 30 semaines + 6 jours : 0,24 (0,30).

Ces résultats se situent donc dans la même "zone", c'est-à-dire dans la zone où le foetus, s'il naissait à ce moment, aurait toutes les chances de présenter une maladie respiratoire très grave, et peu de chances de survie.

Le rapport L/S à 35 semaines + 4 jours, au moment de la naissance, était à 0,90 par notre technique, et le nouveau-né a développé une détresse respiratoire entrant pour nous dans le cadre des détresses respiratoires transitoires, par définition d'évolution favorable en quelques jours.

2° L. A. :

L/S à 31 semaines + 1 jour : 0,32 (0,50).

Là encore, les résultats de Gluck et les notres se trouvent dans la zone où l'enfant, s'il naissait à ce moment, devrait développer une détresse respiratoire très grave, lui laissant peu de chances de survie.

Le rapport L/S à 36 semaines + 4 jours, au moment de la naissance, était à 0,90 par notre technique, et le nouveau-né n'a pas présenté de maladie respiratoire.

3° R. C.

L/S à 35 semaines, au moment de la naissance : 2,5 (1,6).

Là encore, les résultats peuvent être considérés, bien que moins proches l'un de l'autre que dans les deux cas précédents, comme se trouvant dans des zones voisines.

Pour nous, l'enfant risquait peu de faire une maladie respiratoire, ou tout au moins, elle ne pouvait être que bénigne. Pour Gluck, le rapport L/S étant supérieur à 2, il devait être indemne de toute atteinte respiratoire.

Or l'enfant développa à la naissance une détresse respiratoire, définie selon nos critères comme détresse respiratoire transitoire, et 24 heures après la naissance (les signes respiratoires ayant débuté 15 minutes après celle-ci) l'enfant pouvait être sevré de son Hood et respirait facilement en air ambiant.

Les autres contrôles faits par Gluck (9 en tout) se trouvent, comme les trois résultats concernant des femmes diabétiques, comparables avec une assez bonne approximation. Ils sont tous dans les mêmes zones, ou tout au moins dans des zones très voisines, ce qui nous

a amenés à penser que notre étalonnage devait être le même que celui de Gluck, bien que les deux techniques comportent des différences.

Nous estimons donc, de façon assez grossière, car notre technique ne semble pas être destinée à donner des résultats plus précis, que lorsque le rapport L/S est inférieur à 1, le nouveau-né risque, dans environ 50 % des cas, de développer une maladie des membranes hyalines, dont la gravité mettra le plus souvent sa vie en danger. La détresse respiratoire sera d'autant plus fréquente et plus grave, que le rapport inférieur à 1 sera plus faible.

Il faut évidemment, dans toute la mesure du possible, retarder la date de l'accouchement par voie basse, ou la décision de la césarienne.

Lorsque le rapport L/S est compris entre 1 et 1,5, le nouveau-né risque encore de développer une détresse respiratoire dans 50 % des cas ; celle-ci peut être grave (voire se terminer par un décès), mais avec une fréquence moindre que celle trouvée dans la zone précédente.

Il faudra autant que possible essayer de retarder la délivrance, mais le rapport L/S devra seulement être un des paramètres entrant dans la discussion de la date où la césarienne doit être faite.

Si le rapport L/S est compris entre 1,5 et 2, le nouveau-né a 75 % de chances d'être indemne de toute maladie respiratoire, et ces chances augmentent encore lorsque le rapport se rapproche de 2. Si l'enfant présence une détresse respiratoire, elle sera le plus souvent transitoire et bénigne. Un rapport L/S se situant dans cette zone, ne constitue pas un paramètre sur lequel on peut retarder la décision d'un accouchement par voie basse ou par césarienne.

Lorsque le rapport L/S est supérieur à 2, le poumon foetal peut être considéré comme ayant atteint son stade de maturation, et le nouveau-né ne doit pas développer de maladie respiratoire.

Cet étalonnage semble être sensiblement le même, quelles que soient les conditions de la grossesse :

- survenue chez une femme normale ;
- survenue chez une femme atteinte d'une maladie chronique, quelle qu'en soit la cause ;
- survenue chez une femme porteuse d'un diabète ;
- grossesse se déroulant normalement ;
- grossesse se déroulant de façon pathologique.

... / ...

Avec ces deux techniques de dosage, les résultats ne peuvent être qu'approximatifs, mais cette approximation semble suffisante pour donner une indication utilisable sur la probabilité d'apparition d'une détresse respiratoire et sa gravité.

Puisque nous discutons les techniques de dosage, peut-être pouvons-nous noter que, paradoxalement, dans l'état actuel du problème, d'autres méthodes moins fines sur le plan biochimique, semblent donner des résultats au moins aussi fiables sur le plan clinique. Le test rapide de Clements (10) est, à ce titre, particulièrement démonstratif.

3° Notre étude permet-elle des conclusions ?

Il est tout d'abord évident que nos observations sont encore trop peu nombreuses.

La littérature est de peu de secours pour compléter nos informations, car les publications qui individualisent dans leur matériel les cas étudiés chez des femmes diabétiques sont rares. Nous avons cependant relevé dans la série de Whitfield et coll. (31), dix grossesses chez des femmes diabétiques, à propos desquelles ces auteurs signalent deux particularités : d'une part, dans trois observations, l'absence de la montée habituelle des lécithines avant le terme ou la survenue tout-à-fait inhabituelle d'une chute après cette montée ; d'autre part, l'existence d'une détresse respiratoire, chez un enfant né au terme de 40 semaines, le rapport L/S étant inférieur à 1,5 (donc dans la zone considérée comme dangereuse par ces auteurs).

A propos des quinze grossesses diabétiques que nous avons étudiées, nous avons pu faire quelques remarques, les rapprochant ou les différenciant des grossesses normales et des autres grossesses pathologiques :

1° La date de la montée brutale des lécithines dans le liquide amniotique, correspondant au pic du rapport L/S survenant entre 34 et 36 semaines de gestation dans les grossesses normales, semble beaucoup plus étalée dans les grossesses diabétiques (figure n° 6): dans nos quinze observations :

- 4 fois, la montée du rapport L/S se produit entre 34 et 36 semaines ;
- 1 fois, le pic du rapport L/S se produit après 37 semaines
- 5 fois, le pic du rapport L/S se produit avant 34 semaines, dont :

. 1 fois à 32 semaines ;

. 2 fois entre 32 et 33 semaines ;

. 2 fois entre 33 et 34 semaines.

- 5 fois, le pic du rapport L/S ne s'est pas produit au moment de la césarienne :

. 1 fois à 33 semaines ;

. 1 fois à 34 semaines ;

. 2 fois à 36 semaines ;

. 1 fois à 36 semaines + 4 jours.

Ainsi, la montée brutale des lécithines n'est observée que quatre fois sur quinze entre 34 et 36 semaines dans nos cas, soit dans un peu moins d'un tiers des cas.

2° Nous avons essayé d'établir une relation entre cet étalement apparent du pic du rapport L/S et le diabète maternel. Nous avons cherché, en particulier, s'il existait un rapport entre la date du virage de L/S et la gravité du diabète maternel.

- Les femmes chez lesquelles le virage s'est produit entre 34 et 36 semaines appartenaient aux classes C, D et F (2 fois) selon la classification de White (30) ;

- la femme chez laquelle le virage s'est produit après 37 semaines appartenait à la classe C ;

- les femmes chez lesquelles le virage s'est produit avant 34 semaines appartenaient aux classes B, C, D et F (2 fois) ;

- les femmes chez lesquelles le virage ne s'était pas produit lors de la césarienne, appartenaient aux classes B, C (3 fois), et D de la classification de White.

On ne peut donc retrouver, dans nos quinze cas, aucune relation entre la gravité du diabète maternel et la date de la montée des lécithines dans le liquide amniotique.

3° Notre objectif essentiel était de trouver une relation dans ces grossesses diabétiques, entre le rapport L/S trouvé dans le liquide amniotique au moment de la césarienne, et l'apparition chez le nouveau-né d'une détresse respiratoire (figure n° 7):

- dans 6 cas, le rapport L/S était supérieur à 2, et l'enfant n'a pas présenté de détresse respiratoire ;

- dans 4 cas, le rapport était égal à 1, et l'enfant n'a pas présenté de détresse respiratoire ;

- dans 3 cas, le rapport L/S était compris entre 1 et 2, et les trois enfants ont développé une détresse respiratoire ;

- dans 1 cas, le rapport L/S était inférieur à 1, et l'enfant a présenté une maladie des membranes hyalines grave, ayant nécessité des mesures importantes de réanimation respiratoire (mise sous "sac") pendant plusieurs jours.

Nos résultats semblent donc cohérents en ce qui concerne ces quinze grossesses chez des femmes diabétiques, et concordent avec ceux trouvés dans les grossesses normales.

- Tous les enfants (7) nés alors que le rapport L/S dans le liquide amniotique de la mère était supérieur à 2, ont été indemnes de toute maladie respiratoire ;

- sur les 7 enfants nés alors que le rapport L/S était compris entre 1 et 2, quatre ne développèrent pas de détresse respiratoire, et trois présentèrent une détresse respiratoire transitoire. Ces résultats correspondent à l'étalonnage que nous avions établi dans les grossesses normales, dans lequel lorsque le rapport L/S est compris entre 1 et 1,5 l'enfant a environ 50 % de chances de développer une détresse respiratoire et, lorsque le rapport L/S est compris entre 1,5 et 2, l'enfant n'a plus que 25 % de chances de développer une détresse respiratoire.

- Le seul enfant né alors que le rapport L/S était inférieur à 1, fit une maladie des membranes hyalines grave.

Ces premiers résultats, tout-à-fait comparables à ceux trouvés dans les grossesses normales par tous les auteurs, permettent de penser qu'il est a priori probable que la montée brutale du rapport L/S dans le liquide amniotique d'une mère diabétique, correspond, comme dans les autres grossesses, à la maturation du poumon foetal. Ce rappport aurait donc le même intérêt en ce qui concerne la probabilité d'apparition chez le nouveau-né d'une détresse respiratoire, que dans les grossesses chez des femmes non diabétiques.

4° Nous devons également mentionner le fait que (comme d'autres auteurs (21, 25, 26, 31) l'ont déjà remarqué), dans certaines grossesses, le rapport L/S ne monte pas et reste stable, aux environs de 0,90, et même, dans d'autres grossesses, il diminue alors qu'il était aux environs de 1, pour brusquement monter ensuite (figure n° 6).

L'apparition, ou la non-apparition chez le nouveau-né d'une maladie respiratoire, semble, dans nos observations, liée uniquement

au résultat du rapport L/S au moment de la naissance, les variations antérieures du rapport ne semblant intervenir en aucune manière sur la pathologie néo-natale.

Quant à la diminution du rapport L/S, nous ne l'avons remarquée que pour des rapports au plus égaux à 1, à un moment où la brusque augmentation des lécithines dans le liquide amniotique ne s'était pas encore produite.

Les variations, d'ailleurs peu importantes, du rapport L/S dans ces zones, sont probablement imputables à des variations du taux des sphingomyélines dans le liquide amniotique, alors que le taux des lécithines reste peu élevé et stable.

CONCLUSION

Nous avons étudié les variations du rapport lécithines/sphingomyélines dans quinze grossesses diabétiques, en essayant de montrer si ce test pouvait avoir une utilité, chez les mères diabétiques, dans la détermination ante-natale, de la probabilité pour le nouveau-né de développer une maladie respiratoire.

Nos conclusions sont encore incertaines et fragmentaires, étant donné le petit nombre de cas que nous avons pu inclure dans notre travail, mais il semble que :

- ce test a autant de valeur appliqué aux grossesses diabétiques qu'appliqué aux grossesses normales ;
- la date de montée brusque des lécithines dans le liquide amniotique, n'est pas comprise comme dans les grossesses normales, entre 34 et 36 semaines, mais peut se situer aussi bien avant 34 semaines qu'après 36 semaines ;
- l'étalonnage du rapport L/S est le même pour les grossesses diabétiques et les grossesses normales ;
- les résultats concernant la relation entre le rapport L/S au moment de la césarienne, et l'apparition chez le nouveau-né d'une détresse respiratoire, sont les mêmes dans les grossesses diabétiques et les grossesses normales.

Enfin, ce travail permet de faire deux remarques :

- le nouveau-né de mère diabétique développe avec la même fréquence que le nouveau-né de mère normale une maladie des membranes hyalines ;
- la fréquence de la détresse respiratoire transitoire par défaut de résorption du liquide pulmonaire est la même chez le nouveau-né de mère diabétique et celui de mère normale, lorsqu'ils sont tous deux extraits par césarienne.

B I B L I O G R A P H I E

1. ADAMS F. H., FUJIWARA T., EMMANOUILIDES G. and RAIHA N. : Lung phospholipids of human fetuses and infants with and without hyaline membrane disease.
Proc. Soc. Ped Res. 1970, p. 224

2. ADAMS F. H., NOZAKI M., CHIDA N., SALAWY A. E. and NORMAN A. : Effects of hypoxemia, hypercarbia acidosis and reduced pulmonary blood flow on the surfactant of the fetal lamb lung.
J. Pediat., 1967, 71, 396.

3. AVERY M. E. : Le poumon du nouveau-né et sa pathologie.
Masson édit., Paris, 1969.

4. AVERY M. E. and SAID S. : Surface phenomena in lungs in health and disease.
Medicine, 1965, 44, 503.

5. BHAGWANANI S. G., FAHMY D. and TURNBULL A. C. : Prediction of neonatal respiratory distress by estimation of amniotic fluid lecithin.
Lancet, 1972, i, 159.

6. BOUGHTON K., GANDY G. and GAIRDNER D. : Hyaline membrane disease. II : Lung lecithin.
Arch. Dis. Childh., 1970, 45, 311

7. BRUMLEY G. W., HODSON W. A. and AVERY M. E. : Lung phospholipids and surface tension correlations in infants with and without hyaline membrane disease and in adults.
Pediatrics, 1967, 40, 13.

8. CAMPRICHE M., PROD'HOM S. and GAUTIER A. : Etude au microscope électronique du poumon de prématurés morts en détresse respiratoire.
Ann. Paediat., 1961, 196, 81.

9. CENTENE J., CEDARD L., HENRION R., TCHOBROVSTSKY C., AMIEL-TISON C., VARANGOT J. : Le rapport lécithine/sphingomyéline dans le liquide amniotique. Un nouvel élément d'appréciation de la maturité foetale in utero.
J.Gyn. Obst. biol. Repr., 1972, 1, 407.

10. CLEMENTS J. A. : Surfactant in pulmonary disease.
New Engl. J. Med., 1965, 272, 1336.

11. CLEMENTS J. A., PLATZKER A. C. G., TIERNEY D. F., HOBEL C. J., CREASY R. K., MARGOLIS A. J., THIBEAULT D. W., TOOLEY W. H. and OH W. : Assessment of the risk of respiratory distress syndrome by a rapid test for surfactant in amniotic fluid.
New Engl. J. Med., 1972, 286, 1077.

12. COLACICCO G., SCARPELLI E. M. : Molecular structure and biological activity of pulmonary surfactants.
<u>in</u> : Horizons in surface science : Biological applications.
Appleton-Century-Crofts édit., New-York (sous presse).

... / ...

13. CRAIG J. M. : The distribution of surface active material in the lung of infants with and without respiratory distress.
Biol. Neonat., 1964, 7, 185.

14. FASCELIUS G., RAY J. R., GUTBERLET R. L., SWANSTRON S., DYER N., BULL A. and STAHLMAN M. T. : Comparison of red cell volume in infants with hyaline membrane disease and infants with other forms of respiratory distress.
Proc. Soc. Ped. Res., 1970, p. 237.

15. FUJIWARA T. and ADAMS F. H. : Incorporation of labelled palmitate into "alveolar" and whole lung phospholipids of fetal and newborn lambs.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1968, 128, 88.

16. GANDY G., JACOBSON W. and GAIRDNER D. : Hyaline membrane disease. I : cellular changes.
Arch. Dis. Childh., 1970, 45, 289.

17. GLUCK L. : Surfactant 1972.
Ped. Clin. North Amer., 1972, 19, 325.

18. GLUCK L., KULOVICH M. V., BORER R. C., BRENNER P. H., ANDERSON G. G. and SPELLACY W. N. : Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocentesis
Amer. J. Obstet. Gynec., 1971, 109, 440.

19. GLUCK L., KULOVICH M. V., EIDELMAN A. T., CARDERO L. and KHAZIN A. F. : Biochemical development of surface activity in mammalian lung. IV Pulmonary lecithin synthesis in the human fetus and newborn and etiology of the respiratory distress syndrome.
Ped. Res., 1972, 6, 81.

20. GLUCK L., SRIBNEY M. V., MOTOYAMA E. K., LEVITS J. L., EIDELMAN A., KHAZIN A. and COOK C. D. : A biochemical basis for the respiratory distress syndrome.
Proc. Amer. Ped. Soc., 1967, p. 2

21. GUSDON J. P., WAITE B. M. : A colorimetric method for amniotic fluid phospholipids and their relationship to the respiratory distress syndrome.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1972, 112, 62.

22. KIKKAWA Y. Y., MOTOYAMA E. K., COOK C. D. : The ultrastructure of the lungs of lambs.
Amer. J. Path., 1965, 47, 877.

23. MAUGERY D., JARDILLIER J., PAILLERETS F. de, LESTRADET H. : Intérêt de la détermination des phospholipides dans le liquide amniotique comme test de maturation du poumon foetal.
Arch. franç. Pédiat., 1972, 29, 575.

24. MORGAN T. E., FINLEY T. N., HUBER G. L. and FIALKOW H. : Alterations in pulmonary surface active lipids during exposure in increased oxygen tension.
J. clin. Invest., 1965, 44, 1737.

25. NELSON G. H. : Relationship between amniotic fluid lecithin concentration and respiratory distress syndrome.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1972, 112, 827.

26. NELSON G. H., DONALD S., FREEDMAN B. S. : Relationship between amniotic fluid triglyceride levels and fetal maturity.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1971, 111, 930.

27. SAID S. I., AVERY M. E., DAVIS R. K., BANERJEE C. M. and EL-GOHARY M. : Pulmonary surface activity in induced pulmonary edema.
J. Clin. Invest., 1965, 44, 458.

28. SCARPELLI E. M. : The surfactant system of the lung.
Lea & Fibiger édit. Philadelphie, 1968.

29. SEKULIC S. M., HAMLIN J. T., ELLISON R. G. and ELLISON L. T. : Pulmonary surfactant and lung circulation in experimental atelectasis.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1968, 97, 68.

30. WHITE P. : Classiffication of Pegnant diabetics.
in : Pregnancy Complicating Diabetes,
Lea & Fibiger édit. Philadelphie, 1972 p. 702

31. WHITFIELD C. R., CHAN W. H., SPREDE W. B. and STEWART A. D. : Amniotic fluid lecithin-sphingomyelin ratio and foetal lung development.
Brit. med. J., 1972, ii, 85.

Vu, le Président de Thèse :
H. LESTRADET

Vu, le Doyen de la Faculté :
J. J. BERNIER

Vu, et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie :
R. MALLET